



JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ

Totalsynthese und Derivatisierung von chiralen Sekundärmetaboliten des Oxacyclododecindion-Typs

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

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

von
Kevin Seipp
geboren in Gemünden (Felda)

Mainz, 2024

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von April 2020 bis März 2024 in der Arbeitsgruppe von [REDACTED]
[REDACTED] am Department Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz angefertigt.

D77

Datum der mündlichen Prüfung: 06.08.2024

Dekanin: [REDACTED]

1. Berichterstatter: [REDACTED]

2. Berichterstatter: [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

Erklärung

Hiermit erkläre ich, Kevin Seipp, gemäß § 10 Abs. 3d der Promotionsordnung vom 24.07.2007 geändert mit Ordnung vom 22.08.2012, dass ich die hier vorliegende Arbeit selbst angefertigt habe. Es wurden nur die in dieser Arbeit genannten Quellen und Hilfsmittel verwendet. Ich versichere, dass wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut eindeutig als solches kenntlich gemacht wurde.

Kevin Seipp

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract.....	II
Beiträge anderer Personen.....	III
Publikationen	IV
Posterbeiträge	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Organische Chemie und Naturstoffe	2
1.2 Naturstoffe als Leitstrukturen in der Wirkstoffforschung	11
1.3 Natürlich vorkommende Resorcinol-Makrolactone	16
1.3.1 Makrolactone der Curvularin-Familie.....	18
1.3.2 Makrolactone der Oxacyclododecindion-Familie.....	20
1.3.3 Bisherige Totalsynthesen der Curvularine und Oxacyclododecindione	22
1.4 Strategien zur Synthese hydroxylierter Makrolactone.....	32
2 Zielsetzung	37
3 Ergebnisse und Diskussion.....	39
3.1 Totalsynthese von 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion.....	39
3.1.1 Synthese der Triol-Fragmente 157 und 171	39
3.1.2 Synthese von (13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>R</i>)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (67).....	45
3.1.3 Synthese der Triol-Fragmente 218 und 219	50
3.1.4 Synthese von (13 <i>S</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>R</i>)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (189)	56
3.1.5 Synthese von (13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>S</i>)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (235)	60
3.1.6 Synthese von (13 <i>S</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>S</i>)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (242)	62
3.1.7 <i>Late-stage</i> Inversion, <i>E/Z</i> -Isomerie und weitere Eigenschaften der 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindione.....	64
3.2 Totalsynthese von Oxacyclododecindion	71
3.2.1 Syntheseansätze über den „klassischen“ Weg	71
3.2.2 Synthese der Vorläufer für die biomimetische <i>late-stage</i> C–H Oxidation	74
3.2.3 Syntheseansätze zur biomimetischen <i>late-stage</i> C–H Oxidation	80
3.2.4 Syntheseansätze zur Decarboxylierungs-initiierten C–O Bindungsbildung.....	86
3.3 Biologische Evaluierung der synthetisierten Makrolactone	95
3.4 Ansätze zur Synthese eines Alkin-funktionalisierten Makrolactons für die Target-Identifizierung	100

4 Zusammenfassung und Ausblick.....	103
5 Experimenteller Teil.....	112
5.1 Allgemeine Arbeitsmethoden und Messgeräte.....	112
5.2 Versuchsvorschriften.....	120
5.2.1 Vorschriften zu Kapitel 3.1.1.....	120
5.2.2 Vorschriften zu Kapitel 3.1.2.....	136
5.2.3 Vorschriften zu Kapitel 3.1.3.....	149
5.2.4 Vorschriften zu Kapitel 3.1.4.....	166
5.2.5 Vorschriften zu Kapitel 3.1.5.....	174
5.2.6 Vorschriften zu Kapitel 3.1.6.....	183
5.2.7 Vorschriften zu Kapitel 3.1.7.....	190
5.2.8 Vorschriften zu Kapitel 3.2.1.....	195
5.2.9 Vorschriften zu Kapitel 3.2.2.....	201
5.2.10 Vorschriften zu Kapitel 3.2.3.....	220
5.2.11 Vorschriften zu Kapitel 3.2.4.....	227
5.2.12 Vorschriften zu Kapitel 3.4.....	245
6 Literaturverzeichnis.....	247
7 Anhang.....	261
7.1 NMR-Spektren zur Charakterisierung der synthetisierten Verbindungen.....	261
7.1.1 NMR-Spektren zu Kapitel 3.1.1.....	262
7.1.2 NMR-Spektren zu Kapitel 3.1.2.....	278
7.1.3 NMR-Spektren zu Kapitel 3.1.3.....	301
7.1.4 NMR-Spektren zu Kapitel 3.1.4.....	317
7.1.5 NMR-Spektren zu Kapitel 3.1.5.....	333
7.1.6 NMR-Spektren zu Kapitel 3.1.6.....	347
7.1.7 NMR-Spektren zu Kapitel 3.1.7.....	360
7.1.8 NMR-Spektren zu Kapitel 3.2.1.....	372
7.1.9 NMR-Spektren zu Kapitel 3.2.2.....	378
7.1.10 NMR-Spektren zu Kapitel 3.2.3.....	405
7.1.11 NMR-Spektren zu Kapitel 3.2.4.....	426
7.1.12 NMR-Spektren zu Kapitel 3.4.....	461
7.2 Vergleich der NMR-Spektren der isolierten und synthetisierten Naturstoffe 189 und (\pm)- 20a	463
7.2.1 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion 189	463
7.2.2 Oxacyclododecindion (\pm)- 20a	466
7.3 ^1H -NMR-Temperaturreihen der Makrolactone.....	469

7.4 NMR-Spektren und Auswertung der <i>E/Z</i> -Isomerisierung	474
7.5 UV-Vis Spektren der Makrolactone	480
7.6 Daten zur röntgenkristallographischen Analyse	483
7.7 ECD- und VCD-Analyse und resultierende Ergebnisse	489
7.8 Lebenslauf	494
7.9 Danksagung	496

Zusammenfassung

Die hier vorliegende Arbeit befasst sich mit der Totalsynthese und Derivatisierung von Naturstoffen aus der Familie der Oxacyclododecindione. Diese 12-gliedrigen Makrolactone sind für ihre hochwirksamen anti-inflammatorischen und anti-fibrotischen Eigenschaften bekannt und bieten daher einen vielversprechenden Ansatzpunkt für die Entwicklung von Wirkstoffen gegen chronische Entzündungen oder fibrotische Erkrankungen.

Im ersten Teil dieser Arbeit wird die Synthese des isolierten Naturstoffs 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion mit einer postulierten (13*R*,14*S*,15*R*)-Konfiguration beschrieben. Der anschließende spektroskopische Vergleich zwischen dem isolierten Naturstoff und der synthetischen Verbindung lieferte signifikante Abweichungen, die eine Korrektur der postulierten Konfiguration erforderlich machten. Diese Korrektur wurde mit der Synthese des (13*S*,14*S*,15*R*)-Stereoisomers und den übereinstimmenden spektroskopischen Daten vollzogen. Darüber hinaus konnten *threo*-Derivate mit einer (13*R*,14*S*,15*S*)- und (13*S*,14*S*,15*S*)-Konfiguration hergestellt werden, um tiefere Einblicke in die strukturellen Eigenschaften und biologischen Aktivitäten zu gewinnen. Weitere synthetische Untersuchungen zu den 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindionen führten zu einer *late-stage* Inversion der COH-13 Funktionalität bei den *erythro*-Makrolactonen sowie einer UV-Licht-induzierten Isomerisierung der endozyklischen C-10–C-11 Doppelbindung im Makrolacton-Grundgerüst.

Im zweiten Teil dieser Arbeit werden verschiedene Ansätze zur Synthese des Naturstoffs Oxacyclododecindion beschrieben. Dabei führte neben der „klassischen“ Syntheseroute über das Alkohol-Fragment mit tertiärem Benzylether auch der biomimetische Ansatz über eine *remote* C(sp³)-H Oxidation unter verschiedenen Bedingungen nicht zum gewünschten Naturstoff. Stattdessen ermöglichte eine durch Decarboxylierung initiierte C–O Bindungsbildung im Anschluss an den Schlüsselschritt der intramolekularen *Friedel-Crafts*-Acylierung die Einführung des tertiären Alkohols und damit die Darstellung des Naturstoffs Oxacyclododecindion. Ein Vergleich der erhaltenen spektroskopischen Daten in Kombination mit der aufgestellten Beziehung zwischen dem Vorzeichen des gemessenen Drehwerts und der C-15 Konfiguration führte zur Festlegung einer (14*R*,15*R*)-Konfiguration.

Im Anschluss an die erfolgreichen Synthesen wurden die Zielverbindungen auf ihre inhibitorische Wirkung in den IL-4 (STAT6) und TGF- β (Smad2/3) induzierten Signalwegen getestet. Dabei befanden sich in beiden Signalwegen unter den fünf aktivsten Vertretern jeweils vier Makrolactone, die in dieser Arbeit synthetisiert wurden. Abschließend erfolgten erste synthetische Ansätze zur Darstellung eines Alkin-funktionalisierten Makrolactons für die Target-Identifizierung.

Abstract

The present thesis describes the total synthesis and derivatization of natural products from the oxacyclododecindione family. These 12-membered macrolactones are known for their potent anti-inflammatory and anti-fibrotic activities and thus represent a promising starting point for drug discovery in chronic inflammatory and fibrotic diseases.

In the first part of this work, the synthesis of the isolated natural compound 13-hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindione with a postulated (13*R*,14*S*,15*R*)-configuration is described. However, the subsequent spectroscopic comparison between the isolated compound and the synthetic derivative revealed significant deviations, necessitating a correction of the postulated configuration. This correction was achieved by the synthesis of the (13*S*,14*S*,15*R*)-stereoisomer along with the obtained matching spectroscopic data. Additionally, *threo*-derivatives with (13*R*,14*S*,15*S*)- and (13*S*,14*S*,15*S*)-configuration were prepared to gain deeper insights into the structural properties and biological activities of this compound family. Further synthetic investigations on the 13-hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindiones led to a late-stage inversion of the COH-13 functionality in the *erythro*-macrolactones as well as a UV-light mediated *E/Z*-isomerization of the endocyclic C-10–C-11 double bond.

The second part of this work includes various approaches to the synthesis of the natural product oxacyclododecindione. Besides the conventional synthetic pathway utilizing the alcohol fragment with a tertiary benzyl ether, the biomimetic approach involving a remote C(sp³)-H oxidation under different conditions also failed to yield the desired natural product. Instead, a decarboxylation-initiated C–O bond formation, following the key step of the intramolecular *Friedel-Crafts* acylation, enabled the introduction of the tertiary alcohol, leading to the synthesis of oxacyclododecindione. A comparison of the obtained spectroscopic data combined with the relationship between the optical rotation sign and the C-15 configuration revealed a (14*R*,15*R*)-configuration.

Following the successful syntheses, the macrolactones were tested for their inhibitory activity in the IL-4 (STAT6) and TGF-β (Smad2/3) induced signaling pathways. It is noteworthy that among the top five active compounds in both pathways, four were macrolactones synthesized in this study. Lastly, preliminary synthetic efforts were directed towards the synthesis of an alkyne-functionalized macrolactone for target identification.

Beiträge anderer Personen

unterstützte im Rahmen seiner Ausbildung zum Chemielaboranten (12.2020–06.2021) unter der Anleitung von *Kevin Seipp* die Synthese des *syn*-Aldols **163** und die Untersuchung der Diastereoselektivität in der *Evans*-Aldolreaktion (Kapitel 3.1.1).

wirkte im Rahmen ihres Auslandsaufenthalts an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (06.2021–09.2021) unter der Anleitung von *Kevin Seipp* an der Synthese des Alkens **273** mit (Kapitel 3.2.1).

arbeitete im Rahmen seines Forschungsmoduls (08.2022–09.2022) unter der Anleitung von *Kevin Seipp* an den *Heathcock*-Aldolreaktionen, der *Mitsunobu*-Inversion der Aldole **158** und **197** und der Oxidations-/Reduktions-Sequenz (Kapitel 3.1.2).

unterstützte als wissenschaftliche Hilfskraft (10.2022) und im Rahmen ihrer Bachelorarbeit (01.2023–03.2023) unter der Anleitung von *Kevin Seipp* in der Synthese des Naturstoffs **189** (Kapitel 3.1.2).

unterstützte im Rahmen seiner Bachelorarbeit (08.2023–11.2023) unter der Anleitung von *Kevin Seipp* im letzten Abschnitt der Synthese des Naturstoffs (\pm)-**20a** (Kapitel 3.2.4, ab IFCA).

unterstützte im Rahmen seines Forschungsmoduls (10.2023–11.2023) unter der Anleitung von *Kevin Seipp* das *Screening* der *late-stage* C–H Oxidation (Kapitel 3.2.3) und die ersten Ansätze zur Darstellung eines Alkin-funktionalisierten Makrolactons (Kapitel 3.4).

stellte die in Kapitel 3.2.3 genutzten Katalysatoren Mn(*S,S*-PDP), Mn(*R,R*-PDP) und Mn(*S,S*-CF₃-PDP) her.

synthetisierte unter den zuvor von *Kevin Seipp* etablierten Bedingungen eine Charge des sekundären Alkohols **267**, beginnend mit der Hydrierung des Alkens **282** (Kapitel 3.2.2).

unterstützte unter der Anleitung von *Kevin Seipp*, indem sie größere Mengen der Triol-Fragmente **157** und **171** herstellte (Kapitel 3.1.1). Zudem wirkte sie in den Synthesen des sekundären Alkohols **248a/b** (Kapitel 3.2.1) und in den Synthesebemühungen der Umesterung mit (Kapitel 3.2.4).

unterstützte unter der Anleitung von *Kevin Seipp*, indem er größere Mengen der Phenyllessigsäure **72**, des Wittig-Ylids **183** und IBX herstellte.

führte die ECD- und VCD-Messungen des (13*R*,14*S*,15*R*)-Stereoisomers **67** sowie die theoretischen Berechnungen durch und wertete die Ergebnisse aus (Kapitel 7.7).

und führten die biologische Evaluierung der synthetisierten Makrolactone am Institut für Molekulare Biologie und Systembiologie der Rheinland-Pfälzisch Technischen Universität Kaiserslautern-Landau durch (Kapitel 3.3).

Im experimentellen Teil dieser Arbeit sind die Beiträge der hier genannten Personen an der entsprechenden Stelle durch eine Fußnote gekennzeichnet.

Publikationen

- K. Seipp, V. Grölz, H. Glass, E. Quraishi, N. Vierengel, T. Opatz, *Total Synthesis of (\pm)-Oxacyclododecindione*, *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 5746–5763.
- K. Seipp, C. Kammler, N. O. Rossdam, P. Eckhardt, A. M. Kiefer, G. Erkel, T. Opatz, *Total Synthesis, Structure Reassignment, and Biological Evaluation of the Anti-Inflammatory Macrolactone 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindione*, *J. Nat. Prod.* **2024**, *87*, 1131–1149.
- K. Seipp, J. Groß, A. M. Kiefer, G. Erkel, T. Opatz, *Total Synthesis and Biological Evaluation of the Anti-Inflammatory 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindione*, *J. Nat. Prod.* **2023**, *86*, 924–938.

Weitere Arbeiten, die jedoch nicht Bestandteil der hier beschriebenen schriftlichen Ausarbeitung sind, wurden zusätzlich veröffentlicht.

- K. Seipp, L. Geske, T. Opatz, *Marine Pyrrole Alkaloids*, *Mar. Drugs* **2021**, *19*, 514–592.

Posterbeiträge

- K. Seipp, C. M. Kammler, N. O. Rossdam, D. Ferenc, A. M. Kiefer, G. Erkel, T. Opatz, *Total Synthesis of Hydroxylated Members of the Oxacyclododecindione Family and their Anti-Inflammatory Potential*, *48th National Organic Symposium*, University Notre Dame/South Bend (USA), **2023**.
- K. Seipp, C. M. Kammler, J. Groß, A. M. Kiefer, G. Erkel, T. Opatz, *Total Synthesis and Biological Evaluation of the Anti-Inflammatory 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindione*, *35. Irseer Naturstofftage*, Kloster Irsee (Deutschland), **2023**.

Abkürzungsverzeichnis

[α]	Spezifischer Drehwinkel	CDCl ₃ -d ₁	Deuteriochloroform
4CL	4-Cumarat CoA-Ligase	CDI	Carbonyldiimidazol
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan	cHex	Cyclohexan
Å	Ångström	CoA	Coenzym A
Aceton-d ₆	Hexadeuteroacetone	COSY	<i>Correlated spectroscopy</i>
AcOH	Essigsäure	C _q	Quartäres Kohlenstoffatom
ACP	Acyl-Carrier-Protein	CSA	Camphersulfonsäure
ADDP	1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin	<i>d</i>	Tag
AG	Abgangsgruppe	DAL	Dihydroxyphenyl-essigsäurelacton
Al	Aluminium	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
All	Allyl	DC	Dünnschichtchromatographie
APCI	<i>Atmospheric pressure chemical ionization</i>	DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
APPI	<i>Atmospheric Pressure Photoionisation</i>	DCE	Dichlorethan
Äq.	Äquivalent	DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
aq.	In wässriger Lösung	DEAD	Azodicarbonsäurediethylester
arom.	Aromatisch	DEE	Diethylether
AT	Acyltransferase	DH	Dehydratase
ATR	<i>Attenuated total reflection</i>	DHTD	1,6-Dimethyl-1,5,7-hexahydro-1,4,6,7-tetrazocin-2,5-dion
BDL	Benzoldiolactone	DIAD	Azodicarbonsäure-diisopropylester
Bn	Benzyl	DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
<i>brsm.</i>	<i>Based on recovered starting material</i>	DIC	Diisopropylcarbodiimid
Bz	Benzoyl	DIPEA	Diisopropylethylamin
CD ₃ OD-d ₄	Tetradeuteromethanol		

DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin	HPLC-MS	Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung
DMAPP	Dimethylallyldiphosphat		
DMDO	Dimethyldioxiran	HRMS	Hochauflösender Massenspektrometrie
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid		
DMP	<i>Dess-Martin</i> -Periodinan	hrPKS	Hochreduzierende Polyketidsynthase
DMSO	Dimethylsulfoxid	HSP90	Hitzeschockprotein 90
DMSO-d ₆	Hexadeuterodimethylsulfoxid	HSQC	<i>Heteronuclear single quantum coherence</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure		
dr	Diastereomerenverhältnis	IBX	2-Iodoxybenzoesäure
ECD	<i>Electronic circular dichroism</i>	IFCA	Intramolekulare <i>Friedel-Crafts</i> -Acylierung
EDCI·HCl	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid	IFN	Interferon
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss	IL	Interleukin
<i>er</i>	Enantiomerenverhältnis	iNOS	Induzierbare NO-Synthase
ER	Enoylreduktase	iPKS	Iterativ arbeitende Polyketidsynthase
ESI	<i>Electrospray ionization</i>	IPP	Isopentenylidiphosphat
Et	Ethyl	<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
EtOAc	Ethylacetat	IR	Infrarot
EtOH	Ethanol	<i>J</i>	Kopplungskonstante
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	JAK	Januskinase
FTIR	Fourier-Transform-Infrarot	kat.	katalytisch
ges.	Gesättigt	KI	Künstliche Intelligenz
HAT	<i>Hydrogen atom transfer</i>	konz.	Konzentriert
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluorisopropanol	KR	Ketoacylreduktase
		KS	Ketoacetylsynthase
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie	LA	<i>Lewis</i> -Säure

LDA	Lithiumdiisopropylamid	PDP	2-[[2-[1-(Pyridin-2-ylmethyl)pyrrolidin-2-yl]pyrrolidin-1-yl]methyl]pyridin
LiHMDS	Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid		
LSF	<i>Late-stage</i> Funktionalisierung	PFBI	1-Hydroxy-perfluorbenziodoxol
<i>m/z</i>	Masse-zu-Ladungsverhältnis		
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure	PKS	Polyketidsynthase
Me	Methyl	PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
MeCN	Acetonitril	ppm	<i>Parts per million</i>
MeCN-d ₃	Trideuteroacetonitril	PT	Produkt-Templat
MeOH	Methanol	<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
MEP	<i>N,N'</i> -Dimethyl- <i>N,N'</i> -bis(2-pyridylmethyl)ethylen-1,2-diamin	quant.	Quantitativ
		R	Rest
MoA	Wirkungsmechanismus, <i>mode of action</i>	RAL	Resorcylsäurelactone
NCI	<i>National Cancer Institute</i>	RCAM	Alkin-Ringschlussmetathese
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid	RCM	Ringschlussmetathese
NMR	<i>Nuclear magnetic resonance</i>	R _f	Retentionsfaktor (Dünnschicht-chromatographie)
NOE	<i>Nuclear overhauser enhancement</i>	RNA	Ribonukleinsäure
nrPKS	Nicht-reduzierende Polyketidsynthase	<i>rp</i>	<i>Reversed phase</i>
NRPS	Nicht-ribosomale Peptidsynthase	rt	Raumtemperatur
ORTEP	<i>Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot</i>	SAR	<i>Structure-activity relationship</i>
PAL	Phenylalanin-Ammoniak-Lyase	SLE	Systemischen Lupus erythematodes
PCC	Pyridiniumchlorochromat	STAT	<i>Signal transducer and activator of transcription</i>
Pd/C	Palladium auf Kohle	<i>t</i>	Zeit
		TAL	Tyrosin-Ammoniak-Lyase

TASF	Tris(dimethylamino)sulfonium-difluortrimethylsilikat	TGF- β	<i>Transforming growth factor β</i>
		THF	Tetrahydrofuran
TBADT	Tetrabutylammonium-decawolframat	TIPA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetraisopropylazodicarboxamid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid	TMAD	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylazodicarboxamid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid	TPC	Terpencyclase
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl	TPS	Terpensynthase
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl	t_R	Retentionszeit (HPLC)
^t BuOH	<i>tert</i> -Butanol	UV-Vis	Ultraviolettes und sichtbares Licht
TE	Thioesterase	v. Chr.	Vor Christus
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy	VCD	<i>Vibrational circular dichroism</i>
TFA	Trifluoressigsäure	WHO	Weltgesundheitsorganisation
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid	δ	Chemische Verschiebung
TFDO	Methyl(trifluormethyl)dioxiran		
TfOH	Trifluormethansulfonsäure		

1 Einleitung

Die organische Chemie durchdringt den menschlichen Alltag in einer vielfältigen Form. Nahrungsmittel, Farbstoffe oder Medikamente stellen nur einen kleinen Ausschnitt von Produkten des täglichen Bedarfs dar, in denen sich organische Verbindungen finden lassen.^[1] Die chemische Synthese und Derivatisierung dieser häufig in der Natur vorkommenden Substanzen ermöglichte bahnbrechende Innovationen in verschiedenen Bereichen wie der Medizin, den Materialwissenschaften oder der Landwirtschaft.^[2] Maßgeblichen Anteil an der „*Entwicklung der Theorie und Methodik der organischen Synthese*“ hatte *Elias James Corey*, der 1990 für seine Arbeiten mit dem Chemie-Nobelpreis ausgezeichnet wurde.^[3] In seiner Rede vom 10. Dezember 1990 unterstrich er die entscheidende Bedeutung der chemischen Synthese für die menschliche Zukunft.^[4]

“The naturally occurring organic substances are the basis of all life on earth, and their science at the molecular level defines a fundamental language of that life. The chemical synthesis of these naturally occurring substances and many millions of other carbon compounds has been one of the major enterprises of science in this century. [...] Its impact on our lives and society is all pervasive. For instance, most of today’s medicines are synthetic and the majority of tomorrow’s will be conceived and produced by synthetic chemists. To the field of synthetic chemistry belongs an array of responsibilities which are crucial for the future of mankind, not only with regard to the health and needs of our society, but also for the attainment of a deep understanding of matter, chemical change and life.”¹

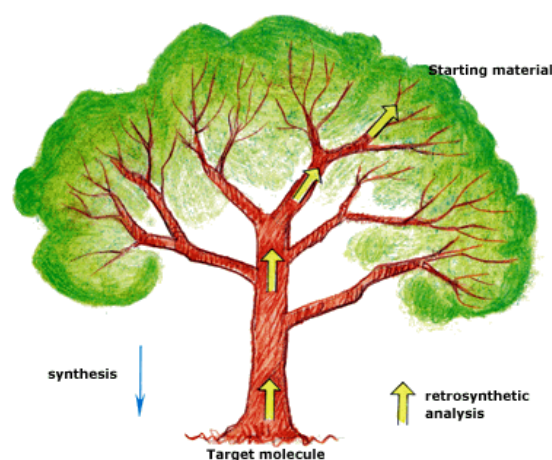


Abbildung 1.1: Offizielle Abbildung des „*Retrosynthetic Tree*“ zur Nobelpreisverleihung an *Elias James Corey*. Die retrosynthetische Analyse wird mit dem Klettern auf einen Baum verglichen. Damit soll die Auswahl (schnell, zuverlässig, einfach) des Weges ausgehend vom Startpunkt (Zielmolekül) zur Baumkrone (Ausgangsstoffe) vereinfacht werden.²

Mit seinen Arbeiten und der Etablierung der Retrosynthese (Abbildung 1.1) schuf *Corey* eine Methode, welche die Synthese komplexer bioaktiver Verbindungen vereinfachte und erstmals Computer für die Entwicklung von Synthesewegen einbezog.^[5] Auf diese Weise trug er zu wegweisenden Fortschritten und Meilensteinen in der Totalsynthese bei. Im Rahmen dieser Arbeit erfährt die Totalsynthese von Naturstoffen und deren Derivatisierung eine zentrale Bedeutung. Daher wird sich das folgende Kapitel zuerst mit der organischen Chemie und den Naturstoffen im Allgemeinen befassen und einen kurzen Überblick über den historischen Ablauf bis zum *status quo* liefern. Im Anschluss wird das medizinische Potential der Naturstoffe beleuchtet, bevor spezifischer auf die natürlich vorkommenden Makrolactone und die für diese Arbeit wichtige Naturstofffamilie der Oxacyclododecindione sowie mögliche Synthesestrategien eingegangen wird.

¹ Entnommen von <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1990/corey/speech/> und durch ©*The Nobel Foundation 1990* zur Verwendung in dieser Arbeit lizenziert.

² Entnommen von <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1990/8823-retrosynthetic-tree/> und zur Abbildung in dieser Arbeit lizenziert (Illustration: *Karin Feltzin* © *The Royal Swedish Academy of Sciences*).

1.1 Organische Chemie und Naturstoffe

Der Begriff „organische Chemie“ wurde erstmals im Jahr 1806 von *Jöns Jacob Berzelius* verwendet. Er definierte ihn als den Teil der Physiologie, der sich mit dem Aufbau lebender Körper und den darin ablaufenden chemischen Prozessen befasst.^[6] Gegenwärtig kann dieser Begriff auf die Strukturen, Eigenschaften, Reaktionen und Herstellungen von Kohlenstoff-basierten Verbindungen angepasst werden.^[1] Die Wurzeln der organischen Chemie und die Verwendung von Naturstoffen lassen sich hingegen auf einen früheren Zeitpunkt datieren. So deutet die Entdeckung von Pollen verschiedener Pflanzenarten in einer Grabstätte im heutigen Irak darauf hin, dass bereits die Neandertaler (ca. 60.000 v. Chr.) über das Wissen der heilenden Wirkung von Naturstoffen in Pflanzen verfügten.^[7–9] Erste Niederschriften um 2.600 v. Chr. stammen aus Mesopotamien und belegen die Nutzung einer Vielzahl von Pflanzen, darunter Schlafmohn und Süßholzwurzel, in der traditionellen Medizin.^[10,11] Labortechniken, wie die Entwicklung von Destillationsverfahren im 12. Jahrhundert, ermöglichten erstmalig die Isolation von Ethanol aus Wein.^[12] *Raymundus Lullus* (1275) und *Valerius Cordus* (1540) nutzten die Destillation und erhitzen den erhaltenen Ethanol (*Weingeist*) zusammen mit Schwefelsäure (*Vitriol*). Dies führte zur Bildung von Diethylether (*süßes Vitriolöl*) und damit zu einer der vermutlich ersten dokumentierten Synthesen organischer Verbindungen.^[12–14] Dennoch war zu dieser Zeit das Konzept der organischen Synthese und die chemische Natur organischer Körper unbekannt. Rund 100 Jahre später veröffentlichte *Johann Rudolph Glauber* seine Werke (1648–1650), die auf die Synthese und Isolation von Aceton, Acrolein oder auch Benzol und Phenol aus Steinkohle hindeuten.^[15,16] Zur Identität der erhaltenen Substanzen können jedoch nur Vermutungen angestellt werden, da zu dieser Zeit keine chemische Analyse verfügbar war (Abbildung 1.2).

Die Entwicklung der organischen Elementaranalytik durch *Antoine Laurent Lavoisier* zum Ende des 18. Jahrhunderts löste dieses Problem und ermöglichte erstmals eine Aussage über die Bestandteile von organischen Verbindungen. Dabei wurden die Elemente Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff und Stickstoff als fundamentale Bestandteile von tierischen und pflanzlichen Stoffen identifiziert. Weitere Entwicklungen durch *Jöns Jacob Berzelius*, *Joseph Louis Gay-Lussac* und *Justus von Liebig* machten diese Methode einem breiten Forscherkreis zugänglich und markierten den „endgültigen Schlusspunkt“ der Alchemie und den Beginn der modernen (organischen) Chemie.^[17,18] Zu dieser Zeit konnte eine wachsende Anzahl von organischen Reinsubstanzen aus natürlichen Quellen isoliert werden, wobei Cholesterin und Harnstoff sowie verschiedene Carbonsäuren und pharmakologisch aktive Alkaloide nur einige Beispiele darstellen. Obwohl geeignete Methoden zur Strukturaufklärung dieser Verbindungen noch weit entfernt waren, erkannte *Carl Wilhelm Scheele* eine Verwandtschaft der aus Pflanzen und Tieren stammenden Substanzen.^[19,20] Die Synthese dieser Verbindungen war jedoch nach dem weit verbreiteten vitalistischen Ansatz der „lebenden“ Materie vorbehalten, wonach Pflanzen und Tiere als organische Körper nur durch eine besondere Lebenskraft (*vis vitalis*) entstehen.^[21] Erst *Friedrich Wöhlers* revolutionäre Synthesen von Oxalsäure (1824) aus Dicyan und Harnstoff (1828) aus Cyanidsalzen und Ammoniak, sowie *Hermann Kolbes* Essigsäuresynthese (1848) aus den Elementen Kohlenstoff und Schwefel, widerlegten die Theorie des Vitalismus und leiteten einen Paradigmenwechsel ein. Gleichzeitig markierten diese Ergebnisse die Geburtsstunde der Naturstoffsynthese.^[19,22] Infolgedessen wurden in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts unzählige Arbeiten veröffentlicht, die den Weg zur heute bekannten organischen Synthesechemie ebneten. Darunter lassen sich die Arbeiten zur Vierwertigkeit des Kohlenstoffs (1857) und zur Struktur des Benzols (1866) durch *Friedrich August Kekulé*,^[23–25] die Entwicklung klassischer Reaktionen wie die für diese Arbeit wichtige *Friedel-Crafts*-Acylierung (1877),^[26,27] oder stereochemische Konzepte wie die

Walden-Umkehr (1896)^[28] anführen. Mit den ersten Synthesen von Kohlenhydraten, Peptiden, Alkaloiden und Farbstoffen erlangte die organische Chemie zunehmend industrielle und wirtschaftliche Bedeutung. Die erfolgreiche Synthese der Farbstoffe Mauvein (1856), Alizarin (1868) und Indigo (1878) sowie die anschließende Vermarktung brachte zunächst die Farbstoffindustrie hervor.^[29,30] Zur Jahrhundertwende gelang dann die Synthese reiner *o*-Acetylsalicylsäure (1897) als erster synthetischer „Blockbuster“ in der pharmazeutischen Industrie und damit der Beginn der Arzneimittelforschung auf Basis der organischen Chemie.^[31] Angetrieben von diesen Erfolgen wurden in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts eine Reihe moderner Analysemethoden wie die Kristallstrukturanalyse (1913),^[32] die Massenspektrometrie (1940er),^[33] die UV-Vis-Spektroskopie (1947),^[34] die FTIR-Spektroskopie (1950er)^[35] und die NMR-Spektroskopie (1952)^[36] entwickelt. Dieser technologische Fortschritt vereinfachte die Strukturaufklärung organischer Verbindungen erheblich und führte zur Entdeckung neuartiger, molekularer Architekturen, die eine Inspirationsquelle für totalsynthetische Arbeiten darstellten und neue Methoden sowie Theorien förderten (Abbildung 1.2).

Im ersten Teil des 20. Jahrhundert lassen sich zudem Methoden wie die katalytische Hydrierung, die *Diels-Alder* Reaktion oder die Entwicklung von metallorganischen Reagenzien zu den wichtigsten Errungenschaften in der Synthesechemie zählen.^[37] Ein Beispiel des enormen Fortschritts ist die Isolation des von Mikroorganismen produzierten Antibiotikums Penicillin (1928), welches erstmals von *Alexander Flemming* beschrieben wurde. Rund vierzehn Jahre nach der Entdeckung startete die industrielle Produktion, bevor 1945 die Struktur durch Röntgenstrukturanalyse ermittelt wurde und 1957 die erste Totalsynthese erfolgte.^[38] Ein Meilenstein zu Beginn der zweiten Hälfte des Jahrhunderts beschreibt die Strukturaufklärung der DNA-Doppelhelix und des genetischen Codes. Dies führte zu verstärkten Entwicklungsbemühungen von Festphasensystemen zur Herstellung von Peptiden und Polynukleotiden.^[39,40] Bis zu dieser Zeit war das vorherrschende Ziel der organischen Chemie und der Naturstoffsynthese die Aufklärung des Reaktionsverhaltens bestimmter funktioneller Gruppen und Stoffklassen. Das änderte sich zunehmend ab der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts, wobei die Synthese und die dazu nötige Methodenentwicklung zum Ziel erklärt wurde.^[41] Erstmals erfolgten systematische Überlegungen zum Aufbau einer Struktur und gleichzeitig eine Distanzierung von dem Ansatz der „Relais-Synthese“. Einen entscheidenden Beitrag leistete *Robert Burns Woodward*, einer der wohl herausragendsten Naturstoffsynthetiker des 20. Jahrhunderts. Nach erfolgreichen Totalsynthesen von Strychnin, Chlorophyll, Reserpin, Cephalosporin und Erythromycin erfolgte in Zusammenarbeit mit *Albert Eschenmoser* die Synthese von Vitamin B₁₂, einem der zu dieser Zeit wohl komplexesten bekannten Naturstoffe.^[37] Eine ebenso prägende Persönlichkeit im Bereich der Naturstoffchemie ist *Elias James Corey*, der unter anderem einige Prostaglandine, Ginkgolide, Lactacystin oder Ecteinascidin 743 erstmals totalsynthetisch herstellte und das zuvor erwähnte Konzept der Retrosynthese entwickelte. Zusätzlich zu diesen Errungenschaften entwickelten Chemiker/innen weitere grundlegende Konzepte, wobei die *Woodward-Hoffmann* Regeln, das Konzept der Umpolung oder die Konformationsanalyse nur eine Auswahl an Beispielen darstellt.^[37] Das Aufkommen von leistungsfähigeren Computern und die Entstehung der Computerchemie eröffnete mit dem Ende der 1960er neue Möglichkeiten in der Vorhersage von Reaktionen und Mechanismen.^[42] In ihrer Blütezeit um 1980 erfuhr die Naturstoffsynthese eine starke Entwicklung, die Abstände zwischen Isolation und erster Synthese wurden kürzer und die Komplexität der Zielverbindungen immer größer. Parallel zur Naturstoffsynthese erfolgte in dieser Zeit die Etablierung neuer Synthesemethoden zum gezielten Aufbau von Stereozentren in offenkettigen Verbindungen. Zusätzliche Methoden wie die Olefinmetathese oder die Metall-katalysierten Kreuzkupplungen zum Aufbau von C–C Bindungen lieferten regio- und stereoselektive Methoden, die den alten Methoden

deutlich überlegen waren. Mit der zunehmenden strukturellen Komplexität übernahm die Naturstoffsynthese auch die Funktion des Strukturbeweises, da sich die Fälle von falsch postulierten Strukturen häuften.^[41] Der vorläufige Höhepunkt der organischen Chemie und der Naturstoffsynthese wird allgemein mit den 1994 publizierten Synthesen von Paclitaxel durch die Gruppen um *Robert A. Holton*^[43,44] und *Kyriacos Costa Nicolaou*^[45] sowie der Synthese von Palytoxin durch die Gruppe um *Yoshito Kishi*^[46] beschrieben.^[41] Palytoxin stellt mit 115 Kettengliedern und 64 stereogenen Zentren neben Maitotoxin einer der größten jemals isolierten Naturstoffe dar. In dieser Blütezeit bis zur Jahrtausendwende (ca. 1970–2000) markierte die Naturstoffsynthese und die damit verbundene Suche nach neuen Synthesemethoden den Schwerpunkt der organischen Chemie.^[41] Von den aufgezeigten Entwicklungen in der organischen Synthese konnten nicht nur die Biologie oder die Medizin profitieren. Auch die supramolekulare Chemie, die Materialwissenschaften, die Nanotechnologie und die chemische Biologie verzeichneten in den letzten Jahrzehnten einen erheblichen Fortschritt, der ohne die organische Synthese vermutlich nicht möglich gewesen wäre (Abbildung 1.2).^[37]

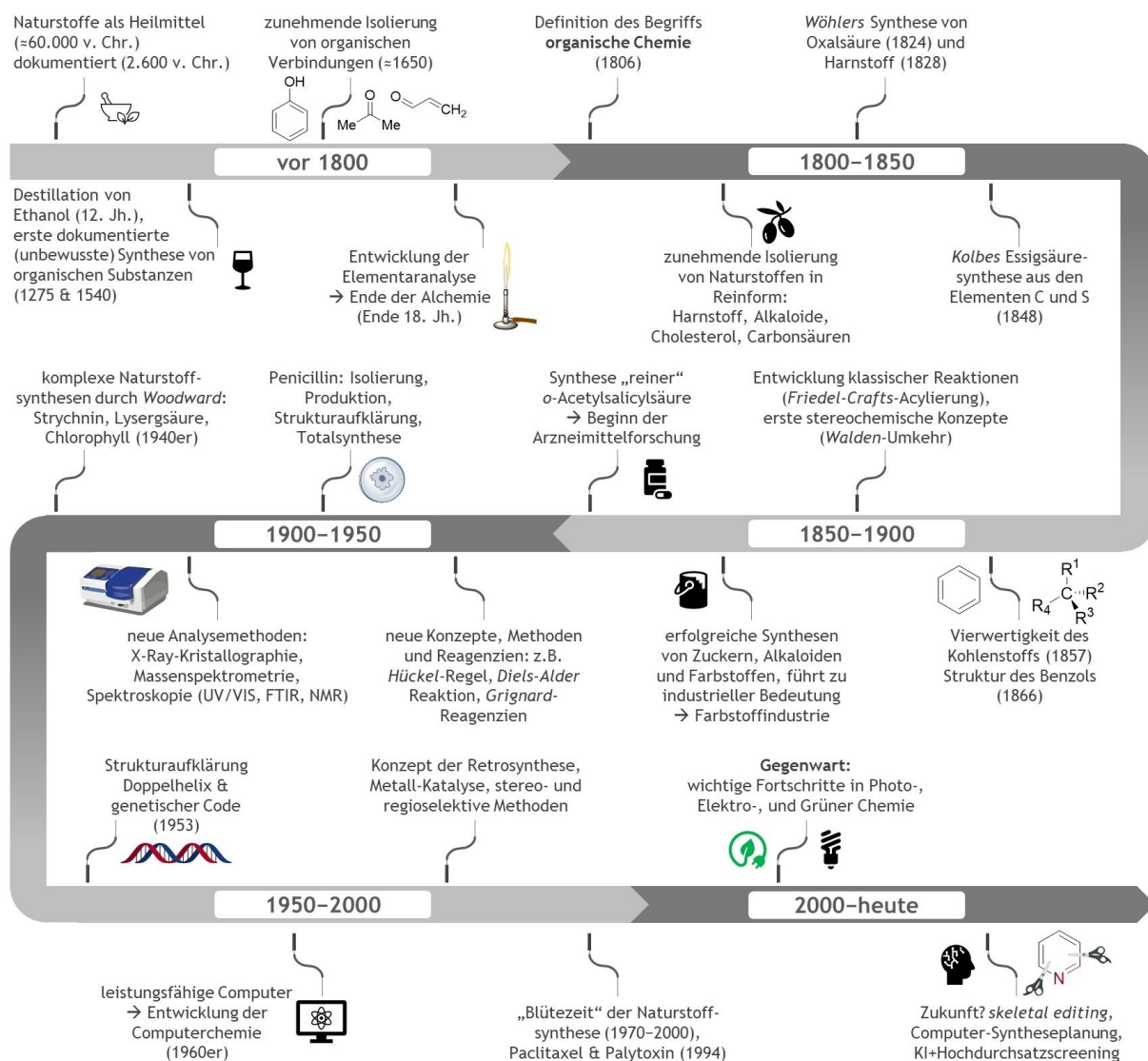


Abbildung 1.2: Meilensteine der organischen Chemie und Auswirkungen auf die Naturstoffsynthese im zeitlichen Verlauf bis zur Gegenwart, wobei die ausgewählten Ereignisse als stellvertretende Beispiele dienen. Angelehnt an Nicolaou (Figure 1).^[47]

Mit dem Wechsel in ein neues Jahrtausend verschoben sich auch die Grenzen der Naturstoffsynthese und so können in der Gegenwart Hybridstrukturen wie Glykoproteine als neue Zielstrukturen definiert werden.^[48,49] Zusätzlich lassen sich im Bereich der organischen Chemie, insbesondere in der Enzymkatalyse, der Photochemie, der Elektrochemie und der Grünen Chemie, wichtige Fortschritte verzeichnen, die Totalsynthesen effizienter und nachhaltiger machen.^[50,51] *Skeletal editing*^[52], die computergestützte Syntheseplanung in der Totalsynthese^[53] oder das KI-gestützte Hochdurchsatzverfahren^[54] stellen vielversprechende Ansätze für die Zukunft dar und könnten die organische Synthese und die Naturstoffsynthese perspektivisch auf ein neues Niveau heben (Abbildung 1.2). Die Geschichte der organischen Chemie und der Naturstoffsynthese zeigt, dass die Totalsynthese neben der Bereitstellung von biologisch aktiven Substanzen eine inspirierende Quelle für neue Methoden, Strategien oder Denkweisen in der Synthese darstellt. Aus diesen Gründen wird die Totalsynthese komplexer Naturstoffe nach wie vor als eine der spannendsten und dynamischsten Gebiete der organischen Chemie eingestuft.^[55]

Neben den zuvor beschriebenen Naturstoffen lässt sich die Gesamtanzahl der bis heute isolierten Verbindungen nur schwer beziffern. Je nach Quelle wird auf Basis verschiedener Datenbanken von 400.000–500.000 Naturstoffen ausgegangen, die in den letzten 200 Jahren isoliert und charakterisiert wurden.^[56,57] Zur Klassifizierung dieser Anzahl ist die Anwendung biochemischer Prinzipien und die Betrachtung des Stoffwechselprozesses eines Organismus nötig. Daraus ergeben sich zwei übergeordnete Gruppen, wobei eine klare Abgrenzung in Einzelfällen schwierig sein kann. Verbindungen, die essentiell für lebenserhaltende Prozesse (Nährstoffaufnahme, Energieerzeugung oder Wachstum) sind und Teil grundlegender Stoffwechselwege (Glykolyse, Zitratzyklus oder Proteinbiosynthese) darstellen, werden als Primärmetaboliten definiert. Dazu zählen Aminosäuren, Fettsäuren, Kohlenhydrate und Nukleoside als „*Bausteine des Lebens*“ sowie Vitamine, Coenzyme und metabolische Zwischenprodukte.^[58,59] Aus diesen monomeren Bausteinen entwickeln sich für die Zellarchitektur bedeutsame hochmolekulare Polymere, darunter Proteine, Phospholipide, Polysaccharide oder (Desoxy)-Ribonukleinsäuren (DNA/RNA).^[59] Demgegenüber stehen Sekundärmetaboliten, die im Sekundärstoffwechsel produziert werden, aber nicht zu den lebenserhaltenden Prozessen in einem Organismus beitragen. Diese Naturstoffe werden hauptsächlich von Bakterien, Pilzen oder Pflanzen produziert und erfüllen wichtige Funktionen in der Verteidigung vor Fressfeinden durch Toxine oder der Kommunikation zwischen Lebewesen durch Botenstoffe. Die Artpezifität der Sekundärmetaboliten bedingt zudem eine hohe chemische Diversität mit einer breiten Anzahl von biologischen Effekten. Dabei reicht die Anwendung dieser bioaktiven Substanzen von Biopestiziden und Pigmenten über Aromen bis zu entzündungshemmenden oder neuroprotektiven Wirkstoffen für die Medizin.^[59–61] Trotz dieser großen chemischen Diversität ist eine Einteilung in Stoffklassen nach biochemischen Kriterien und Strukturmerkmalen möglich. Neben den eindeutig zuordenbaren Sekundärmetaboliten existieren einige Hybride, die aus einer Kombination von mindestens zwei unterschiedlichen Biosynthesewegen hervorgehen und eine eindeutige Zuordnung erschweren. Im Folgenden werden die bekanntesten Stoffklassen vorgestellt und relevante Vertreter genannt.

Terpene und Terpenoide leiten sich strukturell von C₅-Isopren-Einheiten ab und stellen mit über 80.000 bekannten Verbindungen eine große Klasse von Sekundärmetaboliten dar. Bei Terpenen handelt es sich um reine Kohlenwasserstoffe, wohingegen funktionalisierte Terpene als Terpenoide beschrieben werden.^[62] Die strukturelle Diversität dieser Stoffklasse basiert auf *head-to-tail* Verknüpfungen von Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP, **1**) mit Isopentylpyrophosphat (IPP, **2**), gesteuert von

Terpensynthesen (TPS). Diese linearen und achiralen Vorläufer **3** können anschließend von Terpenzyklasen (TPC) zu annelierten Ringsystemen mit einer Vielzahl von Stereozentren aufgebaut werden. In Abhängigkeit der Anzahl an C₅-Bausteinen werden Mono- (C₁₀), Sesqui- (C₁₅), Di- (C₂₀), Sester- (C₂₅), Tri- (C₃₀) oder Carotenoide (C₄₀) unterschieden. Limonen (**4**), α-Pinen (**5**) oder Squalen (**6**) sind Vertreter dieser Kohlenwasserstoffe. Werden diese Strukturen im Laufe ihrer Biosynthese oxidiert oder anderweitig funktionalisiert, entstehen Terpenoide mit diversen biologischen Eigenschaften. Neben Steroidhormonen wie Testosteron (**8**) oder Cortison (**9**) zählen auch Wirkstoffe wie Artemisinin (**7**) oder Paclitaxel (**10**) zur vielfältigen Stoffklasse der Terpenoide (Abbildung 1.3).^[59,63] Darüber hinaus kann das Terpenoid-Grundgerüst in der Biosynthese mit Polyketiden, Alkaloiden, Phenolen oder Aminosäuren funktionalisiert werden, wodurch sich die Meroterpenoid-Hybride ergeben.^[64]

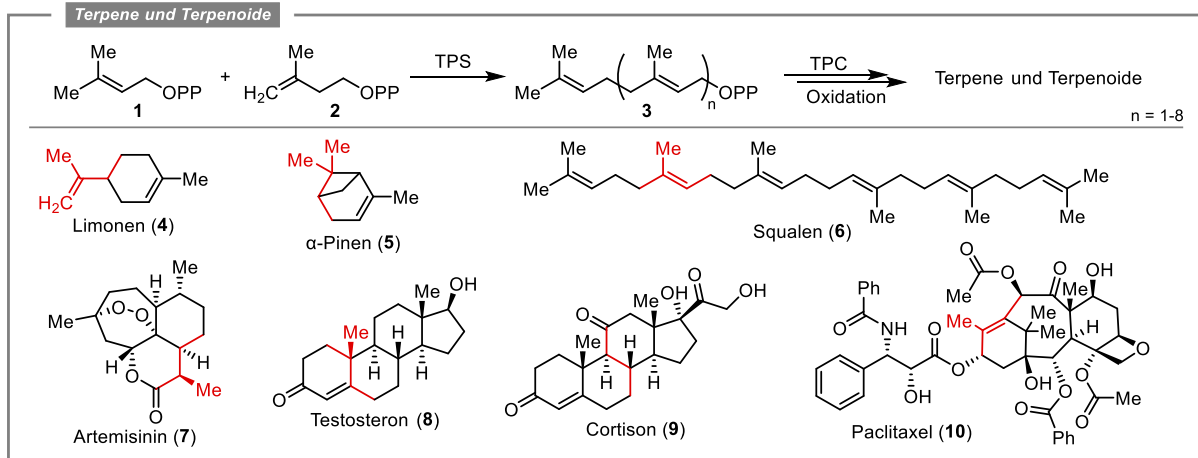


Abbildung 1.3: Vereinfachte Darstellung der Biosynthese von Terpenen und Terpenoiden. Durch TPS-gesteuerte Verknüpfung von DMAPP **1** und IPP **2** entstehen lineare Vorläufer **3**, die durch TPC und Oxidation zu komplexen Sekundärmetaboliten umgesetzt werden (oben). Ausgewählte Beispiele von Terpenen (mittig) und Terpenoiden (unten), einschließlich einer exemplarisch markierten Isopren-Einheit (Rot).

Polyketide stellen eine weitere große Klasse von Sekundärmetaboliten dar, die in ihrer einfachsten Form Acetateinheiten mit alternierenden Carbonyl- und Methyleneinheiten aufweisen. In der Biosynthese führen Polyketidsynthasen (PKS) stufenweise Kettenverlängerungen aus den kanonischen *Starter*-Einheiten (Acetyl-CoA (**11**), Propionyl-CoA, Malonyl-CoA) mit mehreren *Extender*-Einheiten (Malonyl-CoA (**12**), Methylmalonyl-CoA) durch. Die Decarboxylierung der *Extender*-Einheit liefert β-Keto-Verbindungen **13** und durch PKS-vermittelte Dehydratisierung, Reduktion, Cyclisierung oder Oxygenierung werden Subklassen ausgebildet. Dazu zählen die für diese Arbeit relevanten Makrolactone (Oxacyclododecindion (**20**), Erythromycin A (**16**)), aber auch Polyene (Amphotericin B (**14**)), Polyether (Monensin A (**17**)), Tetracycline (Oxytetracyclin (**18**)) oder weitere aromatische Verbindungen (6-Methylsalicylsäure (**15**)).^[59,63,65] Fettsäuren können in ähnlicher Weise biosynthetisch aus Acetyl-CoA hergestellt werden. Der Unterschied zur Polyketidsynthese besteht darin, dass die Kondensationsprodukte anschließend durch Fettsäuresynthasen reduziert, dehydratisiert und gegebenenfalls hydriert werden.^[59,63] Aus diesen Intermediaten entstehen nicht nur überlebenswichtige Fettsäuren, sondern auch Sekundärmetaboliten, wie das zu den Eicosanoiden gehörende Lipoxin A₄ (**19**) (Abbildung 1.4).^[66]

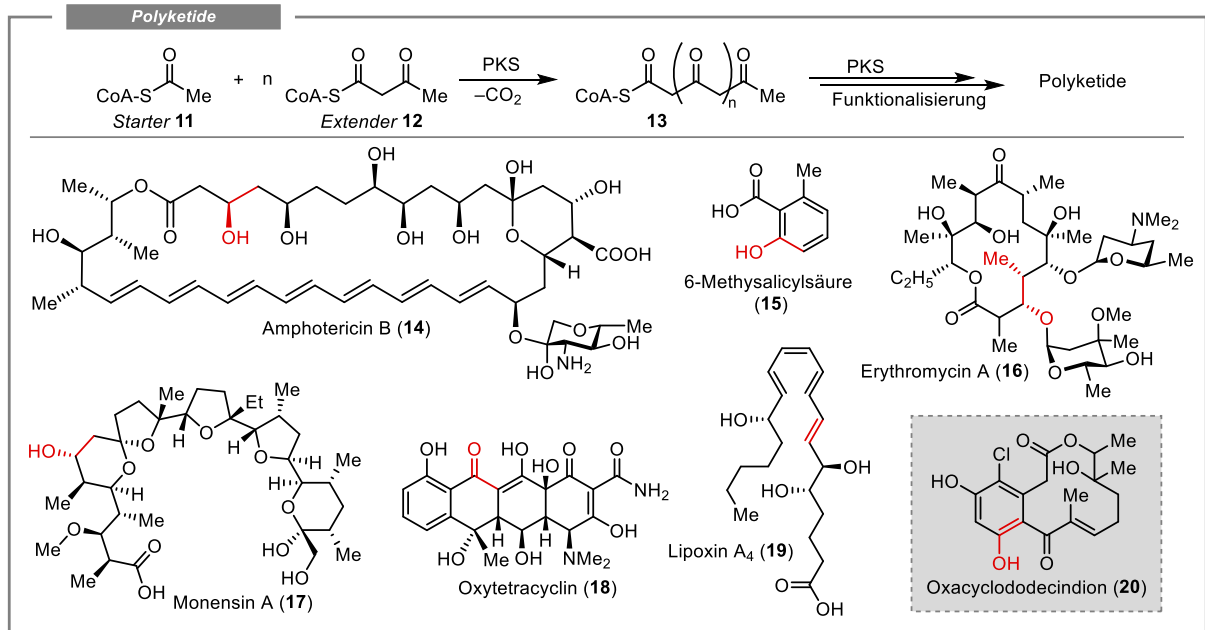


Abbildung 1.4: Vereinfachte Biosynthese des Polyketidweges. Die PKS-vermittelte Kettenverlängerungen der *Starter*-Einheiten **11** mit n *Extender*-Einheiten **12** führt zur β -Ketoverbindung **13**. Anschließend gerüstbildende Reaktionen oder Funktionalisierungen führen zu den hier dargestellten Vertretern der Polyketide (oben). Ausgewählte Beispiele von Polyketiden **14–18**, **20** und Fettsäure-Derivaten **19**, einschließlich einer exemplarisch markierten aus Malonyl-CoA oder Methylmalonyl-CoA stammenden Einheit (Rot). Zusätzlich ist Oxacyclododecindion (**20**) als Vertreter der für diese Arbeit zentralen Naturstofffamilie hervorgehoben (Grau).

Neben diesen beiden Klassen basiert der verbleibende Großteil der sekundären Naturstoffe auf den natürlichen proteinogenen Aminosäuren, die über den Shikimisäureweg hergestellt werden. In der Literatur lässt sich dennoch eine weitere Unterteilung in die zwei großen Gruppen der Phenylpropanoide und der Alkaloide finden.^[59]

Charakteristisch für Phenylpropanoide ist eine C_3 -alkylierte Phenyleinheit, die biosynthetisch über L-Phenylalanin (**21**, R=H) oder L-Tyrosin (**21**, R=OH) aufgebaut wird. Die Desaminierung von L-Phenylalanin (**21**, R=H) erfolgt durch Phenylalanin-Ammoniak-Lyase (PAL), wodurch Ammoniak freigesetzt und Zimtsäure gebildet wird. Eine nachfolgende Hydroxylierung durch Zimtsäure-4-Hydroxylase (C4H) liefert *p*-Cumarsäure, die durch das Enzym 4-Cumarat-CoA-Ligase (4CL) in das zentrale Stoffwechselintermediat *p*-Cumaroyl-CoA (**22**) überführt wird.^[67,68] Alternativ kann *p*-Cumarsäure direkt aus der Desaminierung von L-Tyrosin (**21**, R=OH) durch Tyrosin-Ammoniak-Lyase (TAL) erhalten werden.^[69] *m*-Cumarsäure und 3,4-Dihydroxymimtsäure stellen zusätzliche zentrale Stoffwechselintermediate dar und werden durch enzymatische Hydroxylierungen synthetisiert. Polyketidsynthesen bewirken im weiteren Verlauf eine Kettenverlängerung der *Starter*-Einheit **22**. Die resultierenden Polyketid-Zwischenstufen zyklisieren intramolekular (Aldol-Typ und *Claisen*-Typ) zu aromatischen Verbindungen, aus denen zahlreiche Klassen der Phenylpropanoide entstehen. Dazu zählen Flavonoide (Narigenin (**23**)), Cumarine (Umbelliferon (**24**)), Stilbene (Resveratrol (**25**)) oder Lignane (Podophyllotoxin (**26**)), die zu Lignin polymerisieren können.^[67,70,71] Die Biosynthese dieser Stoffklassen unterliegt im Wesentlichen dem Phenylpropanoidweg, weshalb hier analog zu einem Großteil der Literatur die Zuordnung zu den Phenylpropanoiden erfolgt.^[59,67] Da der Biosyntheseweg in der zweiten Hälfte mit dem Polyketidweg verschmilzt, werden Phenylpropanoide und aromatische Polyketide teilweise auch als Hybride in eine gemeinsame Stoffklasse eingruppiert (Abbildung 1.5).^[63,72]

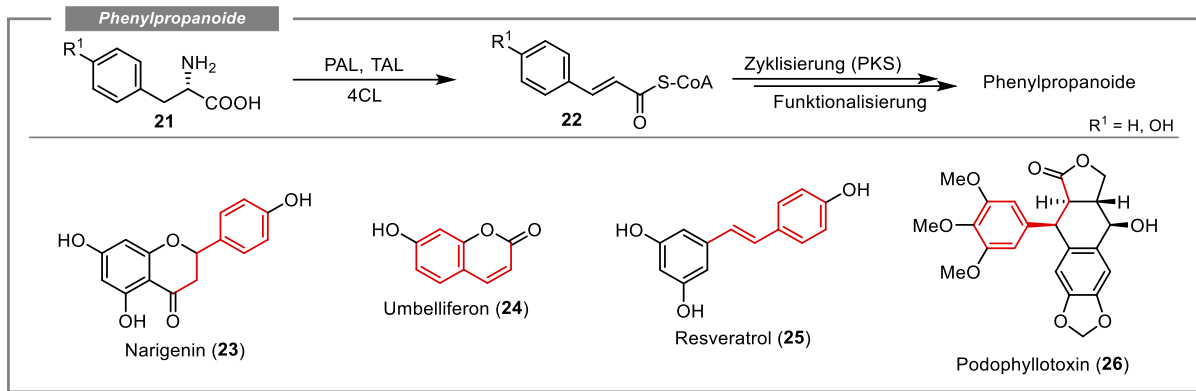


Abbildung 1.5: Vereinfachte Biosynthese des Phenylpropanoidweges, ausgehend von den Aminosäuren L-Phenylalanin (**21**, R=H) oder L-Tyrosin (**21**, R=OH). Durch Desaminierung (PAL oder TAL) und anschließende Darstellung des Aktivesters **22** (4CL) werden Polyketid-Zwischenstufen erhalten, die zu Phenylpropanoiden zyklisieren können. Ausgewählte Beispiele von Phenylpropanoiden **23–26**, einschließlich der charakteristischen C₃-alkylierten Phenyleinheit (Rot).

Alkaloide bilden die zweite große, auf Aminosäuren-basierte Stoffklasse. Diese repräsentieren nach der Definition von *Pelletier* cyclische Verbindungen mit Stickstoff in einer negativen Oxidationsstufe, die in lebenden Organismen nur begrenzt verbreitet sind.^[73] Diese Definition wurde bis in die Gegenwart mehrmals angepasst und beschreibt im weitesten Sinne Stickstoff-haltige Verbindungen, die aus einem Sekundärmetabolismus stammen. Dazu zählen „klassische“ Alkaloide, bei denen das Stickstoffatom im Heterozyklus aus einer Aminosäure abgeleitet wird, wohingegen Protoalkaloide keinen Stickstoffheterozyklus aufweisen, das vorhandene Stickstoffatom dennoch aus Aminosäuren bereitgestellt wird. Eine weitere Ausnahme zu den „klassischen“ Alkaloiden stellen Pseudoalkaloide dar. Dort werden innerhalb bestimmter Stoffwechselwege Transaminierungen durch Aminotransferasen katalysiert, wobei ein Stickstoffatom in eine Verbindung eingeführt wird, das nicht von einer Aminosäure abgeleitet ist.^[74] Eine gängige strukturelle Einteilung erfolgt mithilfe des Ringsystems, welche das Stickstoff-Atom enthält. Dadurch lassen sich ebenfalls Hinweise über den biosynthetischen Ursprung der Verbindungen aus Aminosäuren wie Ornithin, Lysin, Tyrosin, Phenylalanin oder Tryptophan gewinnen.^[59] Subgruppen können aus Indol- **30**, Pyrrolizidin- **31**, Pyridin- **36** oder Isochinolin **35**-Grundkörpern bestehen, wobei zahlreiche weitere Subklassen existieren.^[59,63,74–76] Trotz der daraus resultierenden chemischen Diversität und Komplexität der Alkaloide lässt sich die Biosynthese zumeist auf gemeinsame Ursprünge zurückführen. Die Anhäufung von Amin- **27** und Aldehyd-Vorläufern **28** führt zur Ausbildung eines Iminium-Kations **I**, das in einer *Mannich*-artigen Reaktion reagiert und sich häufig als der gerüstbildende Schritt identifiziert lässt. Die Hauptquelle der Diversität entstammt hierbei der möglichen intermolekularen sowie intramolekularen Ausführung. Von Polyaminen abgeleitete Alkaloide bilden das Iminium-Kation **I** über eine intramolekulare Kondensation, auf die eine intermolekulare Reaktion folgt. Demgegenüber steht die intermolekulare *Pictet-Spengler* ähnliche Bildung des Iminium-Kations **I** und dem anschließenden intramolekularen *Mannich*-artigen Angriff.^[74] Da die zur Bildung des Iminium-Kations **I** notwendigen Aldehyde **28** neben den Aminosäuren auch aus anderen Stoffwechselwegen bereitgestellt werden, lässt sich eine Vielzahl von Hybriden mit Phenylpropanoiden (Colchicin (**32**)^[77]) und Terpenen (Strychnin (**33**)^[78]) finden. Zusätzlich kann das in der *Mannich*-artigen Reaktion verwendete Nucleophil aus anderen Stoffwechselwegen stammen, wie im Fall des Tropan-Alkaloids Kokain (**37**), bei dem Intermediate aus dem Polyketidweg genutzt werden.^[79] Coniin (**34**) oder Aconitin (**38**) stellen Beispiele der Pseudoalkaloide dar (Abbildung 1.6).^[63,74,80]

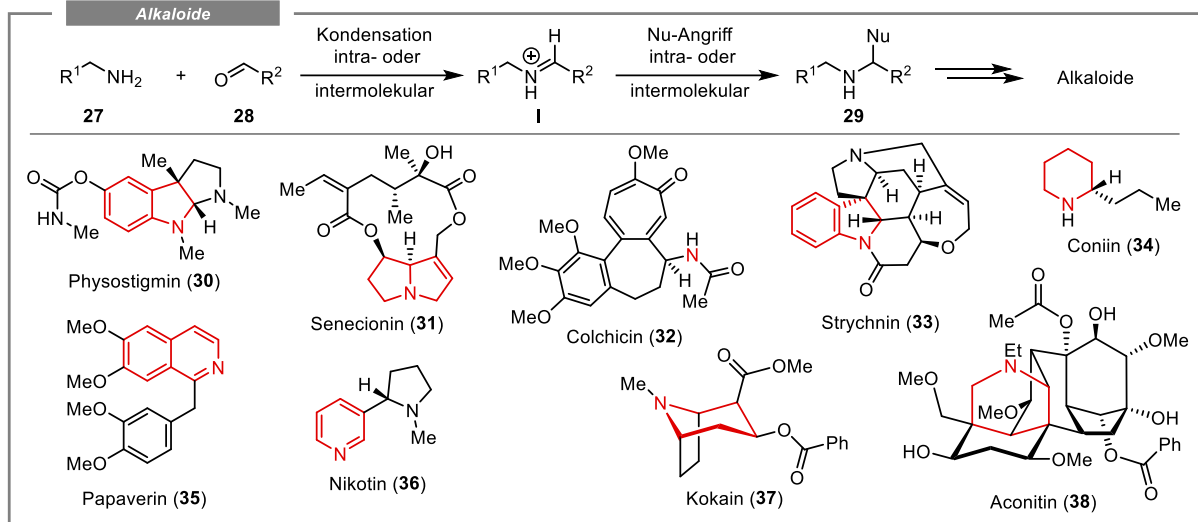


Abbildung 1.6: Vereinfachte Darstellung der ersten Schritte einer möglichen Biosynthese von Alkaloiden, durch die Kondensation eines Amins **27** und Aldehyds **28**, gefolgt von einem nukleophilen Angriff. Ausgewählte Beispiele von „klassischen“ Alkaloiden **30**, **31**, **33**, **35–37**, Protoalkaloiden **32** und Pseudoalkaloiden **34**, **38**. Der für die Einteilung wichtige Grundkörper der Sekundärmetaboliten ist hervorgehoben (Rot).

In Abhängigkeit des betrachteten Organismus werden neben diesen vier gezeigten Stoffklassen auch nicht-ribosomale Peptide als weitere Stoffklasse sekundärer Metaboliten aufgefasst. Die Synthese dieser Verbindungen erfolgt nicht nach den genetischen Vorgaben in der Proteinbiosynthese, sondern durch nicht-ribosomale Peptidsynthasen (NRPS).^[81] Die verschiedenen Module der NRPS binden und aktivieren Aminosäuren, die anschließend stufenweise vom *N*- zum *C*-Terminus aufgebaut, zyklisiert und funktionalisiert werden können.^[82] Das zuvor schon erwähnte Antibiotikum Penicillin (**40**), das Siderophor Enterobactin (**42**) oder das Immunsuppressivum Cyclosporin A (**41**) können als Vertreter der ribosomalen Peptid-Naturstoffe aufgeführt werden.^[83,84] Auch das als Antibiotikum genutzte Vancomycin (**39**) lässt sich dieser Klasse zuordnen, wobei das Glykosid als posttranslationale Modifikation eingeführt wird (Abbildung 1.7).^[85] Diese nachfolgende Glykosylierung tritt zusätzlich bei einer Vielzahl von sekundären Naturstoffen unterschiedlicher Stoffklassen auf.^[86]

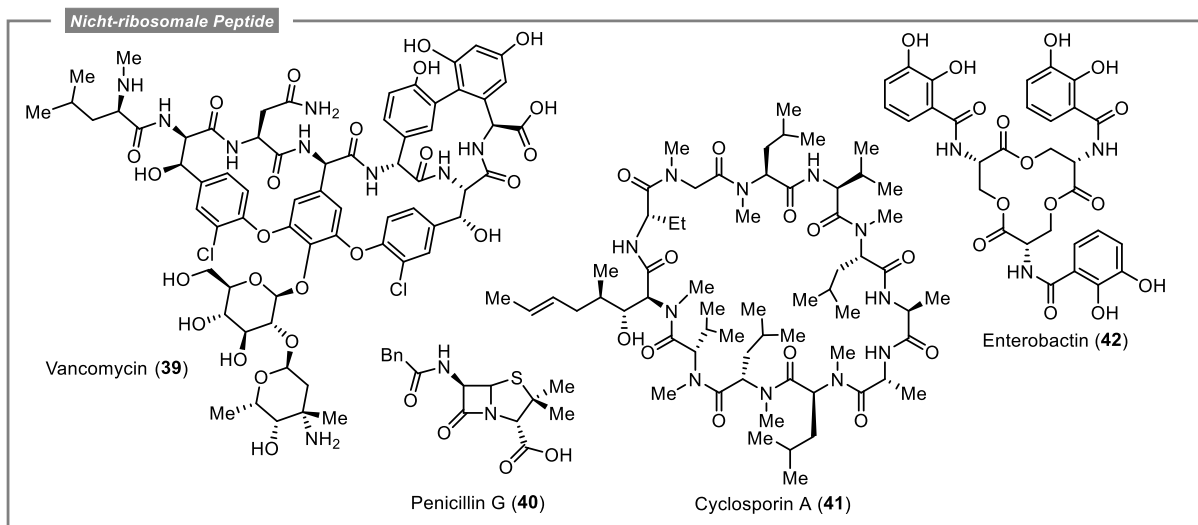


Abbildung 1.7: Exemplarisch dargestellte Vertreter der Stoffklasse der nicht-ribosomalen Peptide **39–42**.

Zusammenfassend machen diese Gruppen den Großteil der bis heute bekannten Sekundärmetaboliten aus, wobei die Klasse der Polyketide und insbesondere die Makrolactone in dieser Arbeit eine zentrale Rolle einnehmen. Neben den ausführlich erforschten Stoffklassen sind auch kleinere Gruppen und weniger erforschte Stoffklassen bekannt, darunter Phosphonate, Isocyanide oder Schwefel-haltige Verbindungen, die auch im marinen Lebensraum gefunden werden konnten.^[87-90] Dieser Lebensraum ist im Vergleich zum terrestrischen Umfeld weniger stark erforscht, was durch den vergleichsweise geringen Anteil von 30.000 bekannten marinen Naturstoffen deutlich wird. Von diesen marinen Verbindungen kann in terrestrischen Quellen nur ein geringer Teil isoliert werden, weshalb Forschende davon ausgehen, dass das marine Umfeld eine Fülle einzigartiger und bislang völlig unbekannter Sekundärmetaboliten und Stoffgruppen beheimatet, die medizinisch hochrelevante Struktur motive aufweisen.^[91]

1.2 Naturstoffe als Leitstrukturen in der Wirkstoffforschung

Die große Diversität der isolierten Naturstoffe und die daraus resultierende Vielzahl biologischer Aktivitäten führt zu einer unmittelbaren Verknüpfung mit der Wirkstoffforschung. Mit den Entwicklungen der modernen organischen Chemie (≈ 1800) konnten erstmals pharmakologisch aktive Reinsubstanzen isoliert und später auch synthetisiert sowie derivatisiert werden (vgl. Kapitel 1.1). Dieser wissenschaftliche Fortschritt führte dazu, dass Naturstoffe in der Vergangenheit zunehmend als Leitstruktur und Startpunkt in der Wirkstoffforschung dienten. Prominente Beispiele sind die zuvor gezeigten und in der Gegenwart angewendeten Natur- und Wirkstoffe Paclitaxel (**10**, Zytostatikum), Erythromycin A (**16**, Makrolidantibiotikum) und Papaverin (**35**, Spasmolytikum).

Obwohl Naturstoffe in der Vergangenheit eine unverzichtbare Quelle für die Entwicklung neuer Wirkstoffe darstellten, bringt die hohe Diversität einige Probleme mit sich. Angefangen mit dem *Screening* aktiver organischer Materie folgen materialaufwändige und zeitintensive Arbeitsschritte zur Extraktion, Konzentration, Fraktionierung und Identifizierung bekannter sowie unbekannter aktiver Substanzen. Die *Bioassay*-gesteuerte Fraktionierung liefert aus dem Rohextrakt in mehreren Zyklen oft nur eine begrenzte Menge bioaktiver Substanz (1–10 mg), die im Anschluss durch die Strukturaufklärung im besten Fall zu einer neuartigen Struktur führt.^[92,93] Unter Berücksichtigung der ermittelten Struktur und in Kombination mit bekannten Patenten, biologischen Konzepten und der Identifizierung des biologischen Targets erfolgt ein *Screening* verschiedener Kongenere oder synthetischer Derivate. Daraus lässt sich die Leitstruktur und das für die Wirkung verantwortliche Pharmakophor identifizieren.^[93,94] In Bezug auf den Entwicklungsprozess in der Wirkstoffforschung lassen sich die Ergebnisse dieser Arbeit in den Bereich des *Screenings* und der Identifikation einer Leitstruktur einordnen (Abbildung 1.8).

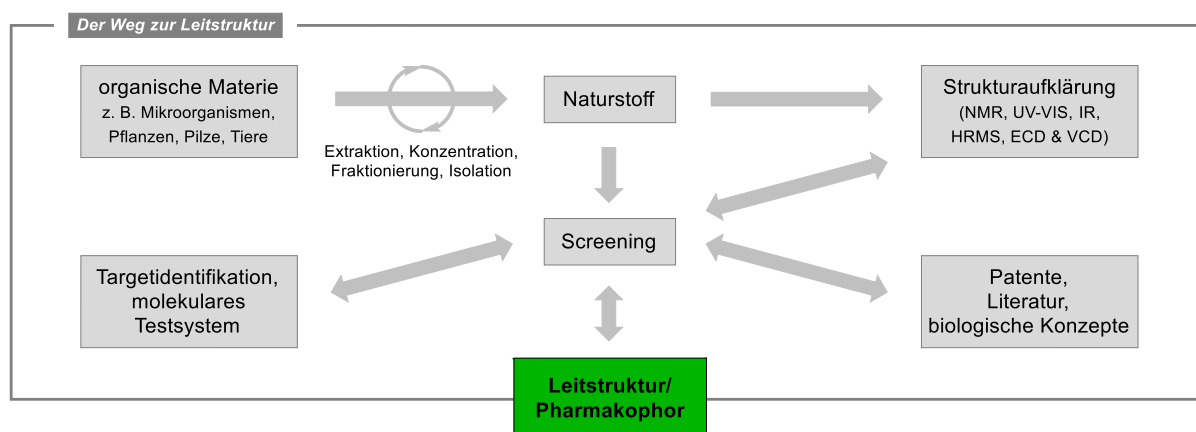


Abbildung 1.8: Schematische Darstellung des Weges von der Isolation eines aktiven Naturstoffs bis zur Identifikation einer Leitstruktur (Grün). Zeitlich lässt sich dieser Prozess vor die präklinische Entwicklung einordnen. In Anlehnung an Vierengel (Abbildung 2)^[93] und Klebe (Abbildung 1.5).^[94]

Mit der Leitstruktur erfolgt der Eintritt in den Designzyklus eines Wirkstoffs. Dieser Zyklus wird in der Regel mehrfach durchlaufen und besteht aus einer dynamischen Kombination von Synthese, Struktur-Wirkungsbeziehungen (SAR), *Molecular Modelling* und dem computergestützten Design von Strukturen. Die biologische Prüfung eines potentiellen Wirkstoffs steht in Wechselwirkung mit den zuvor genannten Parametern im Designzyklus und beeinflusst diese.^[93,94]

Kann eine gewünschte Aktivität erreicht werden und verlaufen die präklinischen und toxikologischen Prüfungen positiv, steigt eine Verbindung zur Entwicklungssubstanz auf. Im Anschluss an die pharmazeutische Formulierung erfolgt der Übergang in die klinische Forschung (Phase I – Phase III) und danach die Zulassung als Medikament.^[93,94] Von der Identifikation einer aktiven Substanz (Treffer, *Hit*) bis zur Markteinführung vergehen in der Regel 5–20 Jahre, bei einem durchschnittlichen F&E Investment von mehr als 1.500 Millionen \$.^[95–97] Um diesen ökonomischen Herausforderungen zu begegnen, werden in der Pharmaindustrie kontinuierlich Maßnahmen unternommen, um die Identifizierung und Entwicklung von Wirkstoffen effizienter und kostengünstiger zu gestalten. Ein nicht zu vernachlässigender Faktor in der Wirkstoffentwicklung ist die Skalierbarkeit der Syntheseroute für klinische Studien und eine spätere Markteinführung. Die ressourcenintensive und vielstufige Totalsynthese anspruchsvoller Naturstoffe war in der Vergangenheit mit diesen Zielen oftmals nicht vereinbar. Gleichzeitig führte die Entwicklung von Hochdurchsatzverfahren und der kombinatorischen Chemie, gepaart mit der *Rule of Five* von *Lipinski et al.*,^[98] ab den 1990er Jahren dazu, dass Naturstoffe in der pharmazeutischen Forschung weniger Beachtung fanden. Die mit diesen Methoden generierten *Screening*-Bibliotheken synthetischer *small molecules* blieben jedoch deutlich hinter den Erwartungen zurück, sodass mit dieser Methode nur wenige neue Wirkstoffe den Weg bis in die Zulassung gefunden haben.^[92,99] Vergleichende Studien zeigten ebenfalls fundamentale Unterschiede zwischen Naturstoffen und den mittels kombinatorischer Methoden zugänglichen Verbindungen. Synthetische Substanzen enthielten im Durchschnitt weniger O-Atome, dafür mehr N-, S- und Halogen-Atome, waren weniger hydrophob und zeigten einen geringeren Anteil an sp^3 -hybridisierten C-Atomen als eine Vielzahl der Naturstoffe. Auch die höhere Anzahl frei drehbarer Bindungen und die Vermeidung von anellierten, verbrückten Ringsystemen zur Reduzierung der Synthesekomplexität unterschied die synthetischen „Ersatz“-Produkte wesentlich von den Naturstoffen.^[99,100]

Naturstoffe entstehen über mehrere Millionen Jahre unter einem hohen Evolutionsdruck, was zwangsläufig zu einer gewissen biologischen Aktivität und Rezeptoraffinität führt. Aus diesen Gründen erlebt die Naturstoff-basierte Wirkstoffentwicklung in den letzten Jahrzehnten ein Comeback in der Pharmaindustrie.^[99] Neben diesen Erkenntnissen und den Fortschritten in der Kultivierung von Organismen waren es vor allem neue Denkansätze und synthetische Methoden, die zu dieser Renaissance führten.^[99,101] In diesem Kontext prägte *Phil S. Baran* den Begriff der „skalierbaren Totalsynthese“ im akademischen Umfeld. Der nächste logische Schritt ist nach dieser Auffassung nicht die Synthese eines Naturstoffs selbst, sondern die Bereitstellung ausreichender Mengen der Substanz für die biologische Evaluierung. In einer Totalsynthese erfährt damit die Vermeidung von Schutzgruppen, eine reduzierte Stufenanzahl, die Gesamtausbeute oder die chemische Stabilität der Intermediate eine gesteigerte Beachtung.^[102] Zur Bewältigung dieser Herausforderungen nimmt insbesondere die Metall-katalysierte C–H Funktionalisierung eine zentrale Rolle ein. Mit dieser leistungsfähigen Methode können deaktivierte C–H Bindungen in C–C, C–N, C–O oder C–X Bindungen überführt werden, wobei die molekulare Komplexität innerhalb weniger Schritte stark zunehmen kann.^[103–106] Des Weiteren wird diese Methode zunehmend auf die *late-stage* C–H Funktionalisierung (LSF) von Naturstoffen ausgeweitet, wodurch sich auf Basis eines Naturstoffs Substanzbibliotheken für die Wirkstoffentwicklung generieren lassen.^[107–109] Ein in der Literatur häufig dafür genutztes Beispiel ist das 1971 aus dem Einjährigen Beifuß (*Artemisia annua*) isolierte Artemisinin (**7**).^[107,110] Diese Verbindung **7** und verschiedene synthetische Derivate werden von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als die wirksamsten Präparate zur Behandlung von Malaria empfohlen.^[111] Ein wesentlicher Nachteil besteht in der kurzen Halbwertszeit, weswegen Artemisinine oft als Kombinationspräparate mit länger wirksamen Substanzen verabreicht werden.^[107,112,113]

Um diesen Limitierungen zu begegnen, kann die enzymatische und Metall-katalysierte LSF einen Ausweg darstellen. Damit können Positionen gezielt funktionalisiert werden, sodass diese im Metabolismus nicht mehr funktionalisiert werden können und der semisynthetisch erhaltene Wirkstoff **43** länger im Körper verbleibt (Abbildung 1.9 links).^[107,114] Zusätzliche Untersuchungen von *Posner* und Mitarbeitenden lieferten zudem Einblicke in den Fe-induzierten Wirkungsmechanismus dieser Trioxane. Daraus konnten synthetische Endoperoxide (z. B. **44**) abgeleitet werden, die zum einen Substituenten enthalten, die den Stoffwechsel blockieren, und zum anderen synthetisch einfacher herzustellen sind (Abbildung 1.9 rechts).^[113]

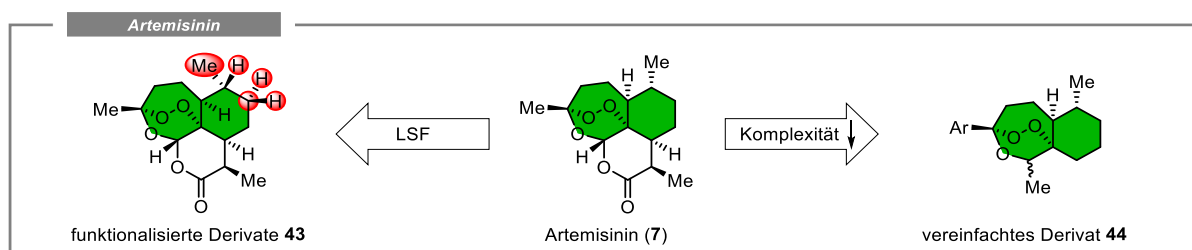


Abbildung 1.9: Möglichkeiten zur Entwicklung von Wirkstoffen auf Basis der Leitstruktur (grün) eines Naturstoffs. Die LSF ermöglicht die Einführung funktioneller Gruppen im Anschluss an die Synthese oder Isolation eines Naturstoffs, was zur Optimierung pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Parameter führen kann (links). Gleichzeitig kann die Reduktion der Komplexität ökonomische Vorteile bringen, wobei die Aktivität erhalten bleibt (rechts).^[107,113]

Da Artemisinin **7** im großtechnischen Maßstab semisynthetisch aus Artemisininsäure erhalten werden kann, stellt die geringe biologische Halbwertszeit die zu adressierende zentrale Herausforderung dieses Wirkstoffs dar.^[115] In vielen Fällen der Wirkstoffforschung zeigt sich jedoch ein umgekehrtes Problem, wobei die Verfügbarkeit der aktiven Substanz durch den Produzenten (Organismus oder Synthetiker/in) limitiert ist. Dieser Aspekt kann umgangen werden, indem die strukturelle Komplexität reduziert wird, ohne die eigentliche Aktivität zu verringern. Dafür ist es notwendig das Pharmakophor zu identifizieren (vgl. Abbildung 1.8) und danach die Struktur schrittweise auf das Minimum zu reduzieren. In diesem Prozess wird das Molekulargewicht, die Anzahl von Stereozentren und verbrückten sowie anellierten Ringsystemen drastisch reduziert, was mit einer geringeren Gesamtstufenanzahl in der Synthese einhergeht. In der Vergangenheit war diese Strategie in einigen Fällen erfolgreich und führte zur Etablierung verschiedener Wirkstoffe.^[99] Die Entwicklung des Wirkstoffs Eribulin (**46**), der bei metastasierendem Brustkrebs eingesetzt wird, stellt in diesem Kontext ein außergewöhnliches Beispiel dar, das schon in mehreren Übersichtsartikeln intensiv diskutiert wurde.^[99,116] Ausgangspunkt war die Entdeckung der Halichondrin-Familie aus dem marinen Schwamm *Halichondria okadae* Kadota durch *Uemura et al.* Dabei erwies sich Halichondrin B (**45**) mit einem IC_{50} -Wert von 0.093 ng/mL gegen B-16 Melanom Zelllinien als wirksamste Verbindung.^[117] Die limitierte Verfügbarkeit dieser Substanz aus dem marinen Schwamm und die gleichzeitige Gefahr der Kontamination mit toxischen Metaboliten wie der Okadasäure stellten zunächst ein bedrohliches Problem für die medizinische Anwendung dar.^[99,118] Trotzdem wurde Halichondrin B (**45**) im März 1992 durch das National Cancer Institute (NCI) für präklinische Studien empfohlen.^[116] Auch die erste Totalsynthese durch *Kishi et al.* konnte das Beschaffungsproblem nur vorübergehend lösen.^[119] Dennoch waren diese Arbeiten für die weitere Entwicklung von enormer Bedeutung, da neben der Zielstruktur **45** auch Derivate für *in vitro* und *in vivo* Studien zur Verfügung gestellt werden konnten. Dabei zeigte die $C_{1-C_{38}}$ Makrolacton-Einheit eine biologische Aktivität in einer ähnlichen Größenordnung wie Halichondrin B (**45**), womit die 2,6,9-Trioxatricyclo[3.3.2.0]decan-Funktionalität als notwendig identifiziert wurde.^[99,120]

Nur drei Jahre später konnte ein strukturell stark vereinfachtes makrozyklisches Keton **46** mit geeigneten pharmakologischen Eigenschaften entwickelt werden.^[121] Die anschließende Prozessoptimierung durch *Eisai Inc.* ermöglichte den Zugang zu Eribulin (**46**) in 53 Stufen, was einer Reduktion der erforderlichen Synthesestufen um 60% entspricht. Im Vergleich zur ursprünglichen Totalsynthese des Naturstoffs **45** eröffnete diese Entwicklung eine wirtschaftliche großtechnische Synthese und die Anwendung des Präparats (Abbildung 1.10). Die Zulassung erfolgte durch die *Food and Drug Administration (FDA)* im November 2010 und durch die *Europäische Kommission* im März 2011.^[99,122,123] Neben diesen Erfolgen zeigen aktuelle Forschungsarbeiten das weiterhin große wissenschaftliche Interesse an dieser Verbindungsklasse.^[124,125]

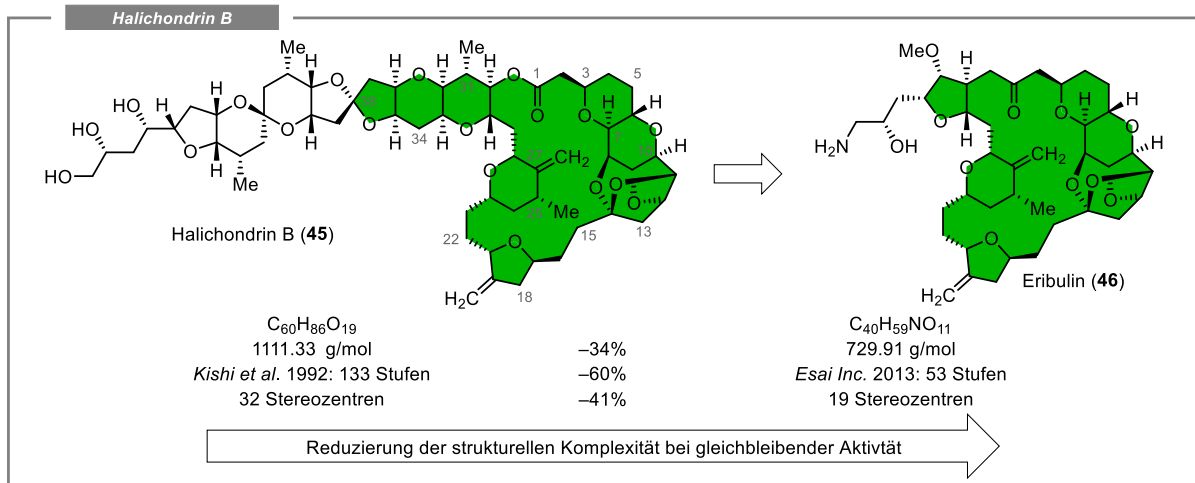


Abbildung 1.10: Vereinfachte Darstellung des Entwicklungsprozesses von Eribulin (**46**), ausgehend von Halichondrin B (**45**). Das Beispiel zeigt die Vorteile einer Strukturvereinfachung bei gleichzeitigem Erhalt der biologisch aktiven Einheit (grün). Hierbei konnte die molare Masse um 34%, die Anzahl an Stufen um 60% und die der Stereozentren um 41% reduziert werden.

Dass die Trajektorie hin zu einem Naturstoff-basierten Arzneimittel nicht immer mit einer Strukturvereinfachung einhergeht, zeigen aktuelle Forschungsergebnisse der Firma *Boehringer Ingelheim*. Ausgehend von dem für seine antimittotische Wirkung bekannten Indolalkaloid Spirotryprostatin B (**47**)^[126] wurde die strukturelle Rigidität durch Substituenten und die Einführung einer 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*b*]indazol-Einheit erhöht. Die erhaltene Substanz Brigimadlin (**48**) zeichnet sich durch ein großes anelliertes Ringsystem aus und wurde als potenter MDM2-p53 Antagonist identifiziert (Abbildung 1.11). Aktuell befindet sich Brigimadlin (**48**) in mehreren klinischen Studien zur Behandlung eines Liposarkoms oder Gallengang- und Bauchspeicheldrüsenkrebs.^[127–129]

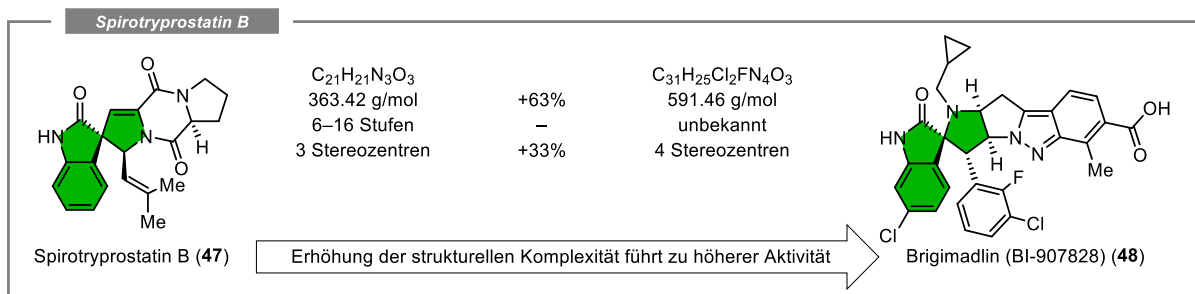


Abbildung 1.11: Entwicklung von Brigimadlin (**48**) auf der Basis des Naturstoffs Spirotryprostatin B (**47**). Die Erhöhung der strukturellen Komplexität und die Implementierung des anellierten Ringsystems trugen wesentlich zur Optimierung der erreichten pharmakologischen Eigenschaften bei.^[129,130]

Diese Beispiele und die beschriebenen Fortschritte machen die ehemals rein akademische Disziplin der Naturstoffsynthese für die Wirkstoffentwicklung industriell nutzbar und lenken das Interesse wieder verstärkt auf Naturstoffe als Ausgangspunkt.^[102,131]

Die herausragende Bedeutung von Naturstoffen tritt besonders bei einem kategorischen Vergleich einer großen Anzahl zugelassener Arzneimittel hervor. Dieser Vergleich wird in der Literatur von *David J. Newman* und *Gordon M. Cragg* regelmäßig wiederholt und umfasst derzeit sechs Artikel.^[132-137] Die jüngste Studie stammt aus dem Jahr 2020 und beinhaltet alle am Menschen zugelassenen Arzneimittel innerhalb des Zeitraums 01/1981 bis 09/2019. Die Autoren gruppieren die 1881 Wirkstoffe in neun Kategorien ein, sodass die Quelle der jeweiligen Substanzen sichtbar wird.^[137] Angefangen mit 142 Vakzinen (V) und 346 biologischen Makromolekülen (B) werden 26% der zugelassenen Arzneimittel nicht in den Bereich der *small molecule* Wirkstoffe eingeordnet. Dennoch beinhalten diese beiden Kategorien oftmals Bakterien, Viren oder Proteine und Peptide, die aus Zelllinien und Organismen isoliert wurden, wodurch ein direkter Einfluss der Natur auf diese Wirkstoffklassen gegeben ist. Pflanzliche Wirkstoffe (NB) stellen mit 1% die kleinste Kategorie dar, wohingegen die vollsynthetischen Wirkstoffe (S) mit 25% die größte Kategorie ausmachen. Obwohl nur 4% aller Arzneimittel strukturell direkt auf einen Naturstoff (N) zurückgehen, sind 19% der bekannten Substanzen derivatisierte Naturstoffe (ND), was die Bedeutung der aufkommenden *late-stage* Funktionalisierung hervorhebt. Die übrigen Kategorien (25%) basieren auf der Nachahmung eines Naturstoffs (S/NM), sind synthetisch hergestellt, beinhalten aber das Pharmakophor eines Naturstoffs (S*) oder kombinieren beide Faktoren (S*/NM) (Abbildung 1.12).^[137]

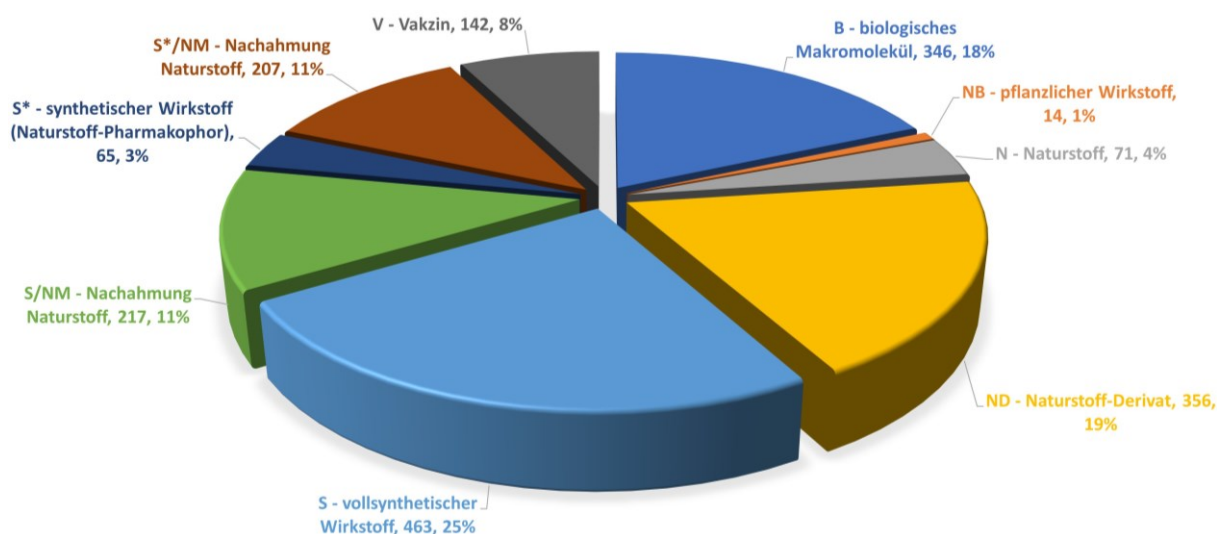


Abbildung 1.12: Kategorische Übersicht der insgesamt 1881 zugelassenen Wirkstoffe für den Zeitraum 01.01.1881 bis 30.09.2019. Die Einordnung der Wirkstoffe erfolgte in neun Kategorien, die neben den jeweiligen Abkürzungen angegeben sind. In Anlehnung an *Newman et al.* (Figure 1) erstellt.^[137]

Zusammenfassend, lassen sich 75% der Wirkstoffe auf die Einwirkung von natürlichen Substanzen oder Organismen zurückführen. Werden die Kategorien auf *small molecules* beschränkt, so führte der direkte oder indirekte Einfluss von Naturstoffen zur Entwicklung von 70% aller Wirkstoffe. In Kombination mit den Fortschritten in anderen Fachgebieten wie der Proteinkristallisation, der Strukturbiologie oder der Computerchemie können Naturstoffe und deren molekulare Architektur nach wie vor eine wertvolle Inspirationsquelle für neue strukturelle Motive und neue Wirkungsweisen in der Wirkstoffforschung darstellen.^[99,137]

1.3 Natürlich vorkommende Resorcinol-Makrolactone

Makrolactone repräsentieren eine Gruppe von zyklischen Estern, die je nach Definition aus mindestens 8–12 Ringgliedern bestehen und deren natürliche Vertreter den Polyketiden zuzuordnen sind (vgl. Abbildung 1.4).^[138–140] Bis zum heutigen Zeitpunkt konnte eine große Anzahl dieser Sekundärmetaboliten isoliert werden, wobei das Anwendungsspektrum von Duftstoffen, Pheromonen oder Insektiziden bis hin zu diversen biologischen Aktivitäten reicht.^[139,140] Innerhalb der Makrolactone gewinnen die Benzoldiollactone (BDL) als wachsende fungale Untergruppe zunehmend an Bedeutung. Charakteristisch für diese Familie ist ein Makrolacton-Grundgerüst mit einer anellierten Resorcinol-Einheit.^[141,142] Trotz der verschiedenen fungalen Quellen, auf die BDL zurückzuführen sind, erfolgt deren Biosynthese einheitlich über zwei hintereinander geschaltete, iterativ arbeitende Polyketidsynthasen (*iPKS*, Typ 1). Diese Multidomain-Megasynthasen beinhalten unterschiedliche Domains, die für die Kettenverlängerung, Reduktion, Zyklisierung und Freisetzung des Makrolactons verantwortlich sind. Die hochreduzierende Polyketidsynthase (*hrPKS*) katalysiert zu Beginn den Aufbau einer linearen Polyketidkette durch rekursive, decarboxylierende *Claisen*-Kondensationen von Malonyl-CoA *Extender*-Einheiten, gefolgt von der Reduktion zum Alkohol, Alken oder Alkan. Der anschließende Transfer zur nichtreduzierenden Polyketidsynthase (*nrPKS*) und die Kettenverlängerung ohne Reduktion führt zu einem β -Ketointermediat. In Abhängigkeit der Produkt-Templat-Domains kann der Ringschluss durch C-2–C-7 Kondensation zu den Resorcylsäurelactonen (RAL) (Abbildung 1.13 oben) oder durch C-3–C-8 Kondensation zu den Dihydroxyphenyllessigsäurelactonen (DAL) (Abbildung 1.13 unten) erfolgen. Die Thioesterase-katalysierte Makrolactonisierung und anschließende Freisetzung liefert die exemplarisch gezeigten Sekundärmetaboliten **49** und **50**.^[142–149]

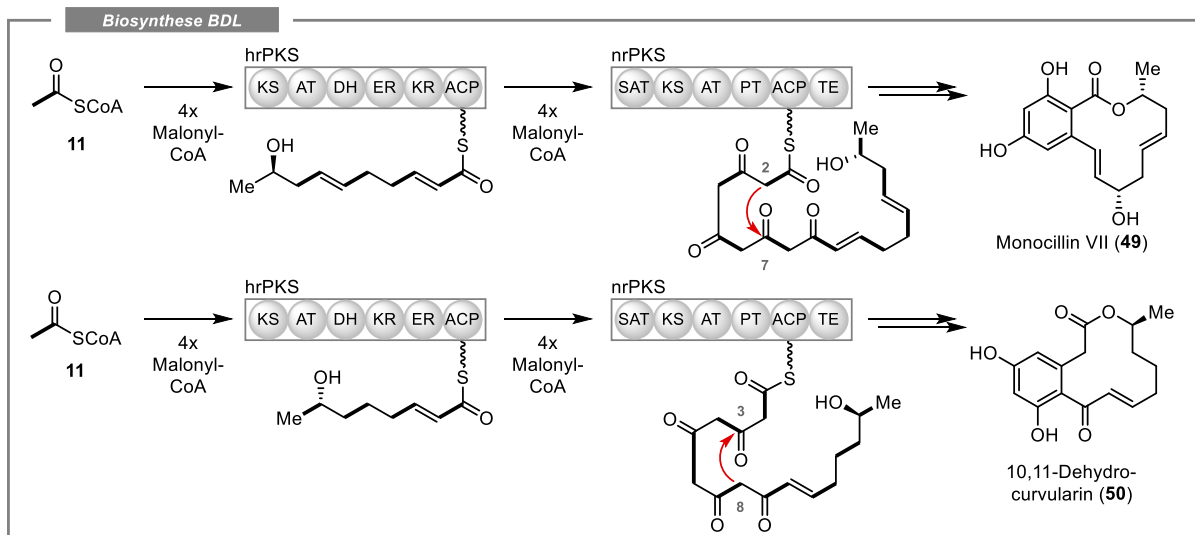


Abbildung 1.13: Biosynthese in zwei Ausführungen zur Darstellung von RAL wie Monocillin VII (**49**)^[144,150] oder DAL wie (S)-10,11-Dehydrocurvularin (**50**).^[143,149] Die Biosynthese erfolgt ausgehend von der Acetyl-CoA *Starter*-Einheit und dem Aufbau der linearen Polyketidkette mit Malonyl-CoA *Extender*-Einheiten in der *hrPKS*-Domäne. Der anschließende Transfer zur *nrPKS*-Domain und Verlängerung der Kette führt zur Kondensation und Makrolactonisierung, wodurch nach der Freisetzung die Naturstoffe erhalten werden. In den Domänen sind Ketoacylsynthasen (KS), Acyltransferasen (AT), und Acyl-Carrier-Proteine (ACP) für die Kettenverlängerung, Dehydratasen (DH), Ketoacylreduktasen (KR) und Enoylreduktasen (ER) für die Reduktion, Produkt-Templat (PT) für die Kondensation und Thioesterasen (TE) für die Makrolactonisierung und Freisetzung zuständig. In Anlehnung an Vierengel (Abbildung 9),^[93] Molnar et al. (Figure 2)^[143] und Vederas und Tang et al. (Figure 1).^[146]

Ringgröße und Kohlenstoffgerüst werden durch die Anzahl und Art der eingebauten *Extender*-Einheiten bestimmt und führen zu einer strukturellen Variation des Makrolacton-Grundgerüsts.^[145,147] Zudem enthalten die Multidomain-Einheiten intrinsische Informationen zur Position und dem Grad von Oxidation und Doppelbindung. Im Anschluss an die Freisetzung kann eine abschließende Modifikation durch enzymatische Oxidation, Halogenierung oder Glykosylierung erfolgen.^[141–143] Diese Kombinationsmöglichkeiten dienten in der Vergangenheit als facettenreiche Quelle von Pharmakophoren mit einer erstaunlichen Anzahl an biologischen Aktivitäten. Dazu zählen entzündungshemmende, zytotoxische, antimikrobielle oder nematizide Eigenschaften sowie die Verwendung als Kinase-Inhibitoren oder Rezeptoragonisten.^[93,142,151] Zur Kategorisierung und für einen besseren Vergleich lassen sich RAL und DAL anhand der Ringgröße in sechs Subgruppen (8-, 10-, 12-, 13-, 14-gliedrige BDL, andere BDL) einteilen. Mit der Isolation von Curvularin im Jahr 1952 und Radicol im Jahr 1953 wurden die Resorcinol-Makrolactone bekannt und ein Ausgangspunkt für die 12- und 14-gliedrigen fungalen Sekundärmetaboliten (**52**^[152], **53**^[153], **56**^[154], **57**^[155]) geschaffen. Bis heute bilden diese beiden Subgruppen den Großteil aller Resorcinol-Makrolactone, wohingegen 8- und 10-gliedrige Verbindungen (**58**^[156], **51**^[157], **55**^[158]) in der Minderheit vorkommen. Auch die 13-gliedrigen Ringsysteme (**54**^[159]) oder weitere BDL lassen sich nur vereinzelt in der Natur nachweisen (Abbildung 1.14).^[141,142]

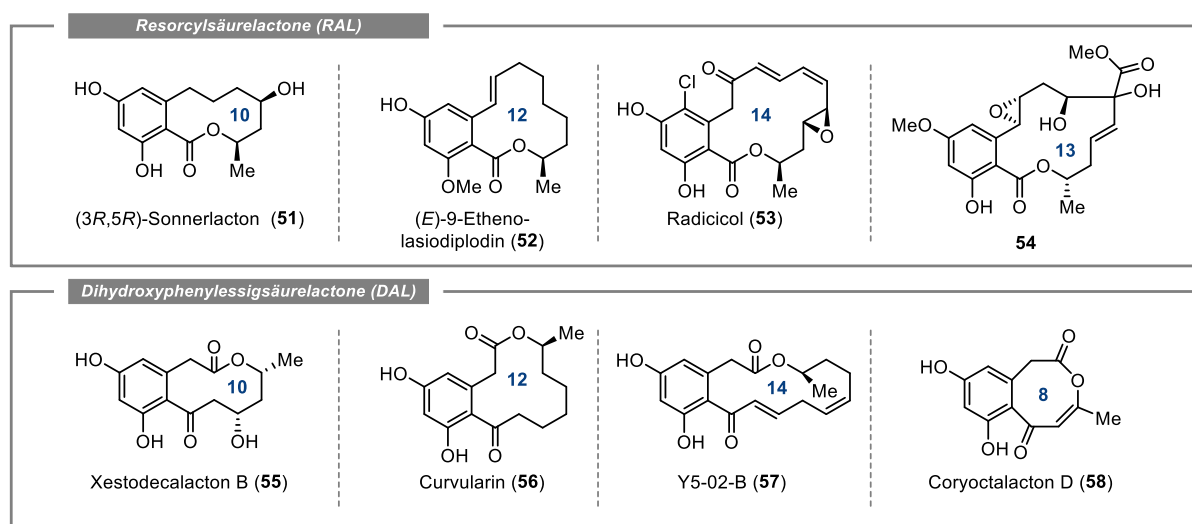


Abbildung 1.14: Übersicht der nach Ringgröße eingeteilten Resorcylsäurelactone (**51–54**) und Dihydroxyphenyllessigsäurelactone (**55–58**).^[141,142] Innerhalb des Ringsystems ist die Ringgröße (Blau) hervorgehoben.

Da die vorliegende Arbeit ausschließlich die Klasse der 12-gliedrigen Dihydroxyphenyllessigsäurelactone (Curvularin- und Oxacyclododecindion-Familie) behandelt, sei für weiterführende strukturelle und biologische Eigenschaften der Benzoldiolactone auf die Übersichtsartikel von *Zhang und Guo et al.*^[141] sowie *Dong et al.*^[142] verwiesen. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass die Ester-Funktionalität bei den Vertretern der Dihydroxyphenyllessigsäurelactone eine *trans*-Anordnung aufweist. Aus Gründen der Einfachheit und im Einklang mit der Literatur wird in dieser Arbeit die *cis*-Anordnung genutzt.^[93,160,161]

1.3.1 Makrolactone der Curvularin-Familie

Raistrick und *Rice* entdeckten 1952 mit (*S*)-Curvularin (**56**) den ersten Vertreter der DAL und Namensgeber der Curvularine als Metabolit der Pinselschimmelart *Penicillium gilmanii*, doch die Veröffentlichung dieser Erkenntnisse erfolgte erst nach dem Tod von *Raistrick* im Jahr 1971.^[162,163] In der Zwischenzeit publizierte *Musgrave*, ein ehemaliger Mitarbeiter von *Raistrick*, schon 1956 erste Studien zur Isolation und Charakterisierung dieser neuartigen Struktur aus dem Pilz *Curvularia*.^[154] In Zusammenarbeit mit *Birch*, *Rickards* und *Smith* erfolgte nur drei Jahre später, auf Basis von *Birch*s Acetat-Hypothese, die Strukturaufklärung der Verbindung.^[164] Zusätzlich zu (*S*)-Curvularin (**56**) berichtete *Musgrave* in seiner ursprünglichen Veröffentlichung von einer in geringen Mengen isolierten zweiten Verbindung, die erst 1967 zusammen mit *Munro* und *Templeton* als α,β -Dehydrocurvularin (**50**) identifiziert werden konnte und sich als wichtige Referenz für weitere biosynthetische Studien zu hochreduzierten Polyketiden herausstellte.^[163,165] Darauffolgend wurden bis in die Gegenwart über 50 weitere Vertreter der Curvularine aus diversen fungalen Ursprüngen isoliert.^[142,166–170] Diese unterscheiden sich zumeist in der Konfiguration und Oxidationsstufe an den Positionen C-11 und C-12 (**59**^[171], **60**^[171]), weisen durch intramolekulare Kondensation entstandene Trizyklen auf (**61**^[170], **62**^[172]) oder wurden auf einer späten Stufe der Biosynthese am Grundgerüst funktionalisiert (**63**^[173], **64**^[169]) (Abbildung 1.15).

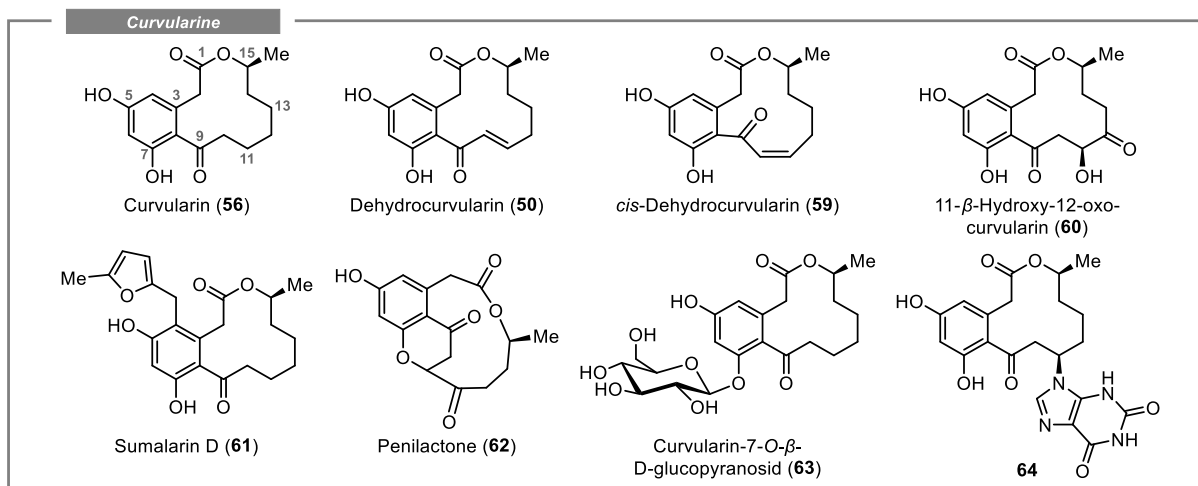


Abbildung 1.15: Vertreter der Curvularin-Familie ausgehend von den ersten Mitgliedern (*S*)-Curvularin (**56**) und 10,11-Dehydrocurvularin (**50**) über oxidierte, zyklisierte und funktionalisierte Derivate (**59–64**).

Beginnend mit (*S*)-Curvularin (**56**) und (*S*)-10,11-Dehydrocurvularin (**50**) zeigt diese Familie ein breites Spektrum an biologischen Aktivitäten. Darunter lassen sich antimikrobielle Effekte gegen *Bacillus subtilis* und *Staphylococcus aureus*,^[174] nicht-spezifische phytotoxische Aktivitäten gegen *Zinnia elegans* und *Cirsium arvense*,^[175] sowie zytotoxische Wirkungen gegen verschiedene humane Tumorzelllinien wie A549, HeLa, MDA-MB-231 oder MCF-7 und SF-268 mit IC_{50} -Werten im μM -Bereich finden.^[176,177] Die Zytotoxizität der Curvularin-Derivate kann dabei auf die Inhibierung des Spindelapparats im Zentrosom zurückgeführt werden. Eine korrekte Anordnung der Mikrotubuli-Untereinheiten wird durch die Interaktion verhindert und damit die Zellteilung blockiert.^[178] Hierbei wird vermutet, dass die Konformation des makrozyklischen Ringsystems die helikale Chiralität des Colchicins-Skeletts (**32**) imitieren kann, was entscheidend für die Ausbildung der Tubulin-Bindung ist.^[179,180] (*S*)-10,11-Dehydrocurvularin (**50**) wurde zudem als Inhibitor des Hitzeschockproteins 90 (Hsp90), einem vielversprechenden therapeutischen Target in der

Zytostatikaforschung, identifiziert. Eine Inhibierung führt gleichzeitig zur Destabilisierung und zum Abbau von verschiedenen Onkoproteinen, was das Zellwachstum hemmt und zur Apoptose führt. Obwohl der genaue Wirkungsmechanismus von (S)-10,11-Dehydrocurvularin (**50**) noch nicht aufgeklärt ist, teilen die untersuchten Inhibitoren eine α,β -ungesättigte Carbonylfunktion, was einen Zusammenhang mit dieser Funktionalität vermuten lässt.^[93,143,181] Jüngste Studien identifizierten (S)-10,11-Dehydrocurvularin (**50**) als selektiven *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3)-Inhibitor, der die Proliferation, Migration und Invasion der humanen Brustkrebs-Zelllinien MDA-MB-231 und MDA-MB-468 hemmt. Das Makrolacton **50** inhibiert die Phosphorylierung des Tyr-705 in STAT3, ohne dabei Auswirkungen auf die Januskinasen (JAK) JAK1 und JAK2 oder die Dephosphorylierung von STAT3 zu zeigen. Durch Zytokine, wie Interleukin (IL-)5 und IL-6, können die Rezeptor-gesteuerten JAK-Kinasen aktiviert werden und zur Phosphorylierung von Tyr-705 in STAT3 führen. Die Ausbildung von Dimeren ermöglicht das Eindringen in den Zellkern und führt zur Regulation der Transkription. Eine kontinuierliche Aktivierung dieses Signalweges trägt zur Entwicklung und Tumorprogression bei und wird mit mehr als 40% der Brustkrebserkrankungen in Verbindung gebracht.^[93,182] Ein ähnliches Wirkungsprinzip, jedoch innerhalb des IFN- γ -JAK-STAT Signalweges, wurde von Kleinert *et al.* für (S)-Curvularin (**56**) beobachtet. Hier konnte die Zytokin-abhängige Phosphorylierung des Tyr-701 in STAT1 gehemmt werden, wodurch die nötige Dimerisierung ausbleibt und die Aktivierung der humanen induzierbaren NO-Synthase (iNOS) reduziert wird.^[183] Für (S)-10,11-Dehydrocurvularin (**56**) wurde ebenfalls eine inhibierende Wirkung der iNOS-Expression nachgewiesen, jedoch erfolgt die Inhibierung in diesem Fall bei der Lipopolysaccharid-induzierten Aktivierung.^[167] Es wurde angenommen, dass diese Kontrolle der Transkription des iNOS-Genes einen wichtigen Regulationsmechanismus in dessen Expression darstellt.^[183] Die durch diese Regulation gesteuerte NO-Produktion spielt eine entscheidende Rolle in der regulatorischen und zytotoxischen Immunantwort. NO ist zum einen im Wundheilungsprozess der Haut beteiligt, wird aber auch bei einer übermäßigen Produktion mit pathophysiologischen Prozessen einiger Krankheiten, darunter multipler Sklerose, Asthma, rheumatoider Arthritis oder neurodegenerativer Krankheiten in Verbindung gebracht.^[93,183,184] Gestützt auf diesen vielversprechenden anti-inflammatorischen Eigenschaften erfolgten erste *in vivo* Studien in einem Mausmodell für rheumatoide Arthritis. (S)-Curvularin (**56**) konnte die proinflammatorische Genexpression einiger Zytokine verringern und zeigte zudem vergleichbare Aktivitäten zu Dexamethason, einem als Referenz genutzten synthetischen Glucocorticoid. Zusätzlich konnten anti-inflammatorische Eigenschaften in Glucocorticoid-resistenten Zellen beobachtet werden, was auf unterschiedliche Wirkungspfade hinweist und (S)-Curvularin (**56**) zu einem interessanten Startpunkt für die weiterführende Entwicklung entzündungshemmender Wirkstoffe macht.^[93,185] Neben dieser Vielzahl an biologischen Funktionen zeigen Vertreter der Familie auch Aktivitäten als Acetylcholinesterase-Hemmer,^[176] Hyperoxid-Scavenger^[176] oder Antioxidationsmittel,^[186] weshalb die Curvularine in diversen Bereichen der Wirkstoffforschung als geeigneten Kandidaten angesehen werden.^[141,142]

1.3.2 Makrolactone der Oxacyclododecindion-Familie

Oxacyclododecindion (**20**) wurde 2008 von der Forschungsgruppe *Erkel* als erster Vertreter aus dem imperfekten Pilz *Exserohilum rostratum* isoliert. Die Strukturaufklärung erfolgte anschließend in der Forschungsgruppe *Opatz*, wobei zu diesem Zeitpunkt weder Aussagen zur relativen noch zur absoluten Konfiguration möglich waren.^[187] Aus der gleichen Quelle konnten *Erkel* und Mitarbeitende 2015 zwei weitere Mitglieder, 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**65**) und 14-Deoxyoxacyclododecindion (**66**), isolieren.^[188] 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**67**) wurde 2018 als vorerst letzter Vertreter der Oxacyclododecindione von *Shang* und *Lin et al.*, ebenfalls aus dem imperfekten Pilz *Exserohilum rostratum*, isoliert (Abbildung 1.16).^[189]

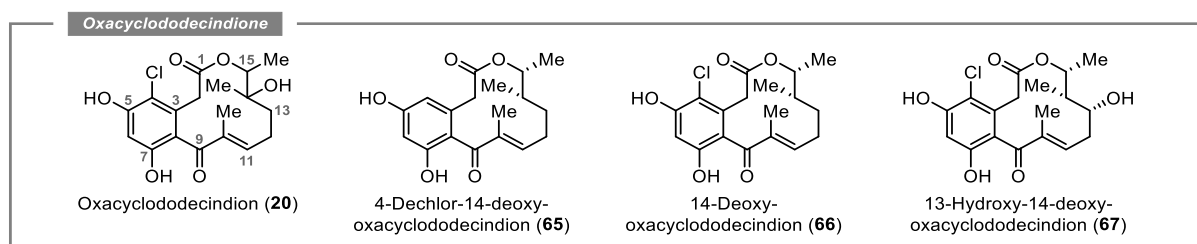


Abbildung 1.16: Übersicht über die vier Vertreter der Oxacyclododecindione nach der Reihenfolge ihrer Isolation von links nach rechts. Die angegebene Stereokonfiguration entspricht entweder der postulierten, wie in den Verbindungen **20** und **67** oder der bereits durch Totalsynthese nachgewiesenen in den Verbindungen **65** und **66**.

Strukturell lassen sich alle Oxacyclododecindione auf ein Dehydrocurvularin-Grundgerüst zurückführen, wobei an C-10 und C-14 Position zusätzliche Methylgruppen vorhanden sind. Abgesehen von 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**65**), das vermutlich als biosynthetischer Vorläufer fungiert, tragen die restlichen drei Makrolactone **20**, **66** und **67** einen Chlorsubstituenten an der C-4 Position. Die beiden Vertreter **20** und **67** unterscheiden sich zusätzlich durch eine Hydroxyfunktion in den Positionen C-13 oder C-14, die in einer denkbaren enzymatischen Hydroxylierung des biosynthetischen Vorläufers **66** eingeführt werden könnte. Durch die strukturelle Verwandtschaft zur Familie der Curvularine lag die Vermutung nahe, dass sich diese Klassen einen ähnlichen Biosyntheseweg teilen, weswegen eine (*S*)-Konfiguration der C-15 Methylgruppe angenommen wurde. Spektroskopische Untersuchungen zeigten zudem NOE-Kontakte der beiden C-14 und C-15 Methylgruppen, was auf eine räumliche Nähe hinweist und im Einklang mit der *erythro*-Anordnung steht.^[190] Unerwartet waren vor diesem Hintergrund die Entdeckungen von *Opatz et al.* aus dem Jahr 2016.^[161] Durch die Auftrennung des synthetisch erhaltenen racemischen Naturstoffs **66** in die jeweiligen Enantiomere konnte eine Kristallstruktur erhalten werden und ein Abgleich mit dem Drehwert der ursprünglichen isolierten Verbindung erfolgen. Daraus wurde eine (1*S*,15*R*)-Konfiguration abgeleitet, die für 4-Dechloro- (**65**) und 14-Deoxyoxacyclododecindion (**66**) auch totalsynthetisch bestätigt werden konnte.^[191] Die postulierte Konfiguration von 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**67**) basiert auf diesen Entwicklungen, der Anwendung der *Mosher*-Methode und einem Abgleich von experimentellen und theoretischen ECD-Spektren.^[189] Der synthetische Strukturbeweis dieser Verbindung sowie des Oxacyclododecindions (**20**) sind Aufgaben der hier vorliegenden Arbeit.

Die Entdeckung des Oxacyclododecindions (**20**) erfolgte innerhalb eines *Screenings* für Inhibitoren der IL-4 vermittelten Signalübertragung.^[187] Weiterführende Untersuchungen in einem Reporter-Gen-Assay (Reporterplasmid pGL3-TK-7xN₄) identifizierten die stark substituierten Makrolactone **20**, **65** und **66**

als potente Inhibitoren des IL-4 induzierten JAK/STAT6-Signalwegs mit IC₅₀-Werten im unteren nanomolaren Bereich, wohingegen die weniger stark substituierten (*S*)-Curvularin (**56**) und (*S*)-10,11-Dehydrocurvularin (**50**) eine deutlich geringere Aktivität aufwiesen (Tabelle 1.1).^[131,187,188] Im Unterschied zu den Curvularin-Derivaten (vgl. Kapitel 1.3.1) wurde bei der Verwendung von Oxacyclododecindionen keine Beeinflussung der Tyrosinphosphorylierung, die von Januskinasen (JAK1-3, TYK2) gesteuert wird, festgestellt.^[187] Die inhibitorische Wirkung der Oxacyclododecindione beruht stattdessen auf der Blockierung der Bindung des aktivierten STAT6-Transkriptionsfaktors an die DNA-Bindungsstelle, wodurch die entsprechende Gentranskription verhindert wird.^[187] Diese Beobachtung weist auf einen differenzierten Wirkungsmechanismus (MoA) hin, der Gegenstand aktueller Studien in den Forschungsgruppen *Opatz* und *Erkel* ist, jedoch in dieser Arbeit nicht behandelt wird.^[93,192] Zusätzlich bieten diese Ergebnisse einen alternativen Ansatzpunkt zu den bekannten Januskinase-Inhibitoren in der Pathophysiologie von verschiedenen inflammatorischen oder proliferativen Krankheiten wie Asthma, atopischer Dermatitis oder dem Hodgkin-Lymphom.^[193]

In einem weiteren Reportergen-Assay (Reporterplasmid (CAGA)_{9x}MLP-Luc) zeigte sich eine ähnliche Tendenz der biologischen Aktivität (Tabelle 1.1). Dabei inhibierten die Makrolactone **20**, **65** und **66** den *transforming growth factor* β (TGF-β)-abhängigen Signalweg. Es konnte ebenfalls eine Regulierung der Phosphorylierung, hier die TGF-β Typ-I-Rezeptorkinase (ALK5) induzierte Smad2/3-Aktivierung, ausgeschlossen werden. Die Aktivität wurde vielmehr auf die Hemmung des aktivierten Smad2/3 Transkriptionsfaktor an die DNA zurückgeführt, wodurch die Expression TGF-β induzierter Gene verhindert wird. Diese Zielgene steuern die Differenzierung, Proliferation und Mutation von Zellen, weswegen eine Deregelung des TGF-β Signalweges eine Schlüsselrolle in der Entwicklung von Krebs, Metastasen und fibrotischen Erkrankungen einnimmt.^[93,188,194]

Tabelle 1.1: IC₅₀-Werte der isolierten Sekundärmetaboliten **20**, **50**, **56**, **65** und **66** in den IL-4 (STAT6) und TGF-β (Smad2/3) induzierten Signalwegen.

Naturstoff	pGL3-TK-7xN ₄ (STAT6) – IC ₅₀ (nM)	(CAGA) _{9x} MLP-Luc (Smad2/3) – IC ₅₀ (nM)
(<i>S</i>)-Curvularin (56)	>86000 ^[188]	>34200 ^[188]
(<i>S</i>)-10,11-Dehydrocurvularin (50)	3400±43 ^[190]	1700±24 ^[188]
4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (65)	1140±25 ^[131]	>2200 ^[188]
14-Deoxyoxacyclododecindion (66)	140±5 ^[190]	198±8 ^[190]
Oxacyclododecindion (20)	68±5 ^[195]	136±14 ^[188]

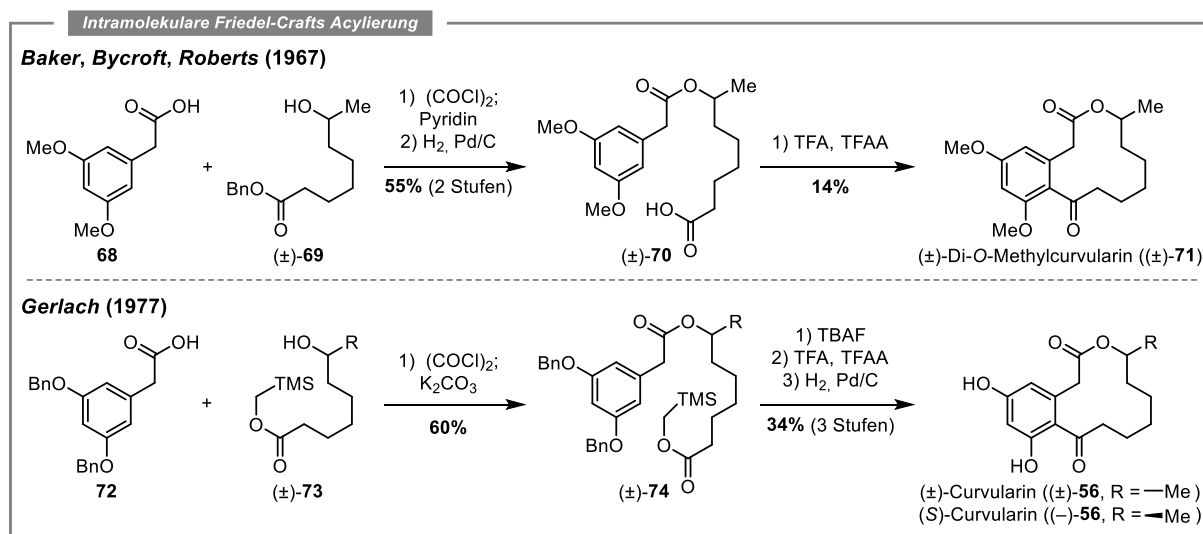
Für die in Tabelle 1.1 aufgeführten Substanzen konnte im Bereich der zur Wirkung notwendigen nanomolaren Konzentrationen keine Zytotoxizität verifiziert werden, was im Hinblick auf die potentielle Anwendung als Wirkstoff ein wichtiges Kriterium darstellt.^[93,187,188] Aufgrund der bemerkenswerten anti-inflammatorischen Aktivität von Oxacyclododecindion (**20**) in beiden Reportergen-Assays, erfolgte anschließend der *in vivo* Transfer in ein Mausmodell für den systemischen Lupus erythematoses (SLE). Die Versuchstiere entwickelten eine der Lupus-Nephritis ähnliche Nierenschädigung, wobei die Verabreichung von Oxacyclododecindion (**20**) zu einer Verbesserung mehrerer klinischer Faktoren führte.^[196]

Zusammenfassend verdeutlichen die durchgeführten Studien das vielversprechende Potential der Oxacyclododecindion-Familie und deren mögliche Verwendung als Leitstruktur in der Entwicklung neuer anti-inflammatorischer und anti-fibrotischer Therapeutika.

1.3.3 Bisherige Totalsynthesen der Curvularine und Oxacyclododecindione

Die vielversprechenden biologischen Aktivitäten und die potentielle Anwendung in der Wirkstoffforschung führt bei den Vertretern der Curvularin- und Oxacyclododecindion-Familien zu einem erhöhten Substanzbedarf. Da die Fermentation der fungalen Quellen nur eine sehr geringe Ausbeute (20 L Fermentationsmedium \rightarrow \leq 1 mg) liefert und somit Untersuchungen des Wirkungsmechanismus (MoA), des biologischen Targets und der pharmakologischen Eigenschaften limitiert werden, wird die Naturstoffsynthese als Ausweg angesehen. Neben der erhöhten Verfügbarkeit des Naturstoffs bietet die organische Synthese zudem einen Zugang zu Derivaten für SAR-Studien. Im Folgenden soll daher zunächst auf die erfolgreichen Totalsynthesen innerhalb der Curvularin-Familie eingegangen werden, bevor anschließend die darauf aufbauenden synthetischen Bestrebungen zur Totalsynthese der Oxacyclododecindione vorgestellt werden.

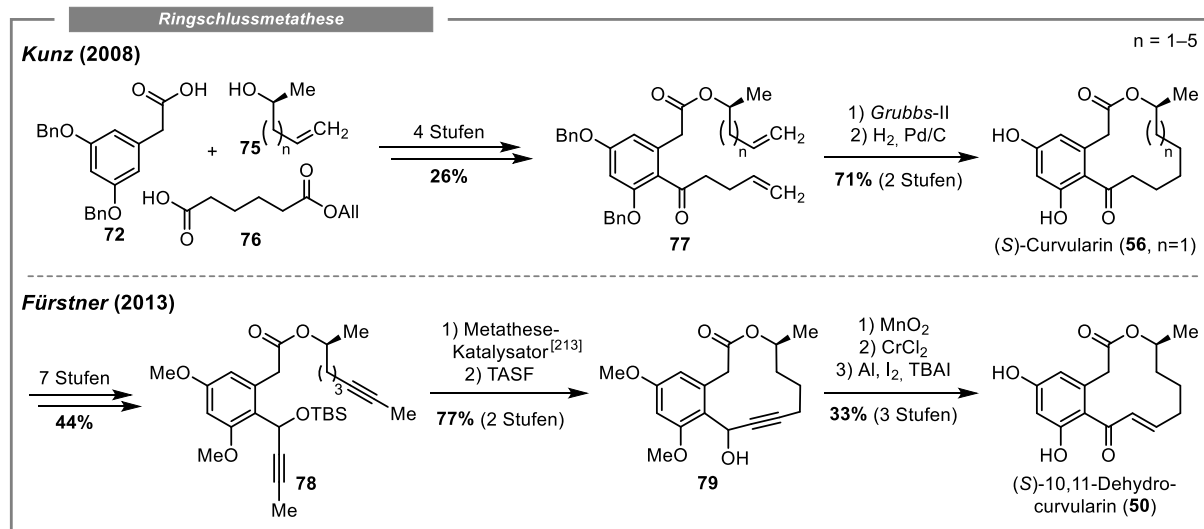
Die erste Synthese eines 12-gliedrigen Benzoldiolactons (\pm)-**71** gelang *Baker, Bycroft* und *Roberts* im Jahr 1967 mit dem Schlüsselschritt der intramolekularen *Friedel-Crafts*-Acylierung (IFCA). Ausgehend von 3,5-Dimethoxyphenylelessigsäure (**68**) und 7-Hydroxyoctansäurebenzylester ((\pm) -**69**) erfolgte die Veresterung über das *in situ* generierte Carbonsäurechlorid, mit einer anschließenden Deblockierung der Säure-Funktionalität. Die erhaltene Säure (\pm)-**70** diente als Ringschluss-Vorläufer für eine IFCA und konnte in Trifluoressigsäure (TFA) und Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) zum racemischen Di-*O*-Methylcurvularin ((\pm) -**71**) umgesetzt werden (Schema 1.1 oben).^[197] *Gerlach* orientierte sich an diesen Arbeiten und konnte durch eine orthogonale Schutzgruppenstrategie erstmals Curvularin ((\pm) -**56**) sowie das natürlich vorkommende (*S*)-Enantiomer **56** herstellen und damit die (1*S*)-Konfiguration bestätigen. Er kombinierte die Benzyl-Schutzgruppe für die Phenolkomponente **72** mit dem 2-(Trimethylsilyl)-ethyl-blockierten Ester ((\pm) -**73**). Analog zur Synthese von Curvularin (\pm)-**71** erfolgte die Veresterung über das Säurechlorid. Die TBAF-vermittelte orthogonale Deblockierung des erhaltenen Esters (\pm)-**74** resultierte im IFCA-Vorläufer, der unter den zuvor etablierten Bedingungen in TFA und TFAA zu Di-*O*-Benzylcurvularin umgesetzt wurde. Abschließend lieferte die hydrogenolytische Spaltung der Benzylether, in Abhängigkeit des verwendeten Alkohols die gewünschten Zielstrukturen (\pm)-**56** und (*S*)-**56** (Schema 1.1 oben).^[198]



Schema 1.1: Die IFCA als Ringschlussmethode zur Synthese von Di-*O*-Methylcurvularin ((\pm) -**71**).^[197] Die Verwendung orthogonaler Schutzgruppen lieferte in analoger Weise (\pm)-Curvularin ((\pm) -**56**) und dessen natürlich vorkommendes (*S*)-Enantiomer (*S*)-**56**.^[198]

Mit der Veröffentlichung der ersten Synthesen dieser Familie wurden die Curvularine zu einem beliebten Target in der Totalsynthese, wobei die IFCA trotz mäßiger Ausbeuten wiederholt als Schlüsselschritt genutzt worden ist. *Bracher* und *Schulte* bauten das aliphatische Rückgrat des Curvularin-Grundgerüsts über die C-2 Alkylierung von 1,3-Dithianen auf. Eine anschließende Veresterung oder *Mitsunobu*-Inversion führte zu Ringschluss-Vorläufern der IFCA und einer enantiodivergenten Synthese beider Enantiomere des Curvularins.^[199,200] In ähnlicher Weise ist es *She* und *Pan et al.* gelungen 11- α - und 11- β -Methoxycurvularin zu synthetisieren.^[201] *Tsuji et al.* hingegen verwendeten eine Pd-katalysierte Carbonylierung von 3,5-Dimethoxybenzylchlorid und 7-Hydroxyoctansäurebenzylester zur Darstellung des IFCA-Vorläufers (\pm)-**70** in einer formalen Totalsynthese von Di-*O*-Methylcurvularin ((\pm)-**71**).^[202] Die Pd-katalysierte α -Arylierung zur Darstellung des Phenylessigsäureesters ermöglichte nach einem Protokoll von *Jennings et al.* die enantioselektive Darstellung von vier PAL, darunter (*S*)-Curvularin (**56**).^[203] Basierend auf dem Schlüsselschritt der IFCA erfolgten weitere Synthesen (formal und total) von 12-Oxocurvularin,^[204,205] Citreofuran,^[204] 11- β -Methoxycurvularin^[206,207] oder den Curvularin-artigen Curvulone B^[208] und Xestodecalacton A^[209].

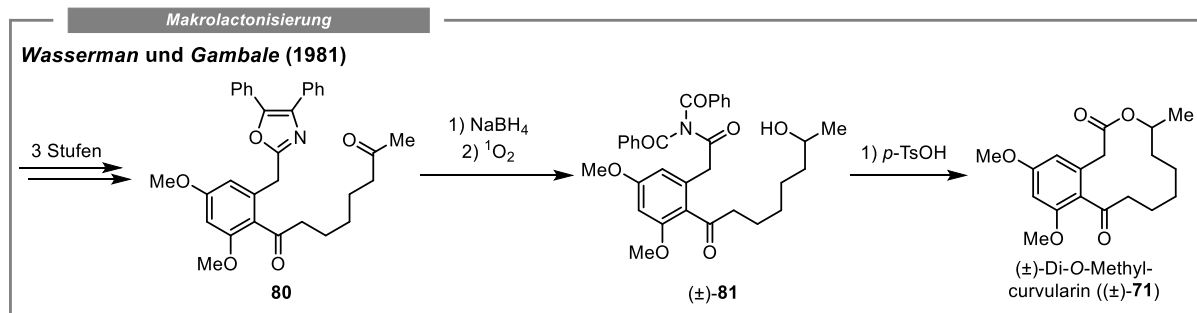
Mit der Einführung neuer Metathese-Katalysatoren entwickelte sich die Ringschlussmetathese (RCM) neben der IFCA zur am häufigsten verwendeten Methode im Aufbau des 12-gliedrigen Curvularin-Grundgerüsts. 2007 publizierten *Kuwahara et al.* eine effiziente dreistufige Synthese von (\pm)-Di-*O*-Methyl- β,γ -Dehydrocurvularin, bestehend aus *Steglich*-Veresterung, *Friedel-Crafts*-Acylierung und dem Aufbau des Makrolacton-Rings durch eine Mikrowellen-assistierte RCM.^[210] Im darauffolgenden Jahr nutzten *Kunz et al.* die RCM in der Synthese von (*S*)-Curvularin **56**, basierend auf den drei Bausteinen **72**, **75** und **76** (Schema 1.2 oben). Diese wurden in einer *Steglich*-Veresterung und darauffolgenden *Friedel-Crafts*-Acylierung zusammengeführt. Die Deblockierung des Allylesters und eine *Kochi*-Decarboxylierung lieferten das gewünschte Dien **77**, welches in einer *Grubbs*-II katalysierten RCM zwischen C-12 und C-13 zum Makrolacton umgesetzt wurde. (*S*)-Curvularin (**56**) konnte abschließend unter hydrogenolytischen Bedingungen dargestellt werden. Darüber hinaus erlaubte dieses Protokoll die Synthese von höheren Ringhomologen und die Durchführung von SAR-Studien.^[211] Fast zeitgleich entwickelten *Mohapatra et al.* einen ähnlichen synthetischen Zugang zu (*S*)-Curvularin (**56**), allerdings erfolgte hier die RCM zwischen C-11 und C-12.^[212]



Schema 1.2: Die RCM als Schlüsselschritt in der Synthese von Curvularin-Derivaten lieferte in einer Synthese nach *Kunz et al.* den Naturstoff (*S*)-Curvularin (**56**).^[211] Die Anwendung der RCAM führte nach einer Methode von *Fürstner et al.* zur ersten Synthese des Naturstoffs (*S*)-10,11-Dehydrocurvularin (**50**).^[213]

Im Kontext der RCM zum Aufbau von Makrolactonen des Curvularin-Typs sind die 2019 veröffentlichten Ergebnisse von *Qi*, *Guo* und *He* hervorzuheben. Sie entwickelten einen einheitlichen Synthesansatz auf Basis der Veresterung, *Friedel-Crafts*-Acylierung und gerüstbildenden RCM zur Synthese von neun Curvularin-Metaboliten. Durch die Variation des zur Veresterung eingesetzten sekundären Alkohols konnten erstmals die Sumalactone A–D sowie (*S*)-Curvularin (**56**), (*S*)-10,11-Dehydrocurvularin (**50**), Xestodecalacton A, Curvulon B und C erhalten werden.^[214] Mit der zunehmenden Verwendung der RCM in einer Vielzahl von Totalsynthesen entwickelte sich etwas zeitversetzt auch die Alkin-Ringschlussmetathese (RCAM) zu einer wertvollen Methode im Aufbau von makrozyklischen Strukturen.^[215] Ein Vorteil der erhaltenen Alkine gegenüber den Alkenen in der RCM besteht in der stereoselektiven Reduktion zu *E*- und *Z*-Alkenen sowie der erhöhten Reaktivität gegenüber elektrophilen Metallen.^[215,216] Diesen Vorteil nutzten *Fürstner* und Mitarbeitende in einer Totalsynthese von (*S*)-Citreoferan, indem sie ein γ -Alkynylketon über eine RCAM herstellten, das durch eine säurekatalysierte Zyklisierung zur Furan-Einheit umgesetzt werden konnte.^[217] In äquivalenter Weise führten *Fürstner et al.* eine RCAM am Dialkin **78** durch und konnten nach *tert*-Butyldimethylsilyl-(TBS)-Deblockierung das α -Acetylenketon **79** erhalten. Die stereoselektive Oxidations-/Reduktions-Sequenz und abschließende Deblockierung des Resorcinols finalisierte die erstmalige Synthese von (*S*)-10,11-Dehydrocurvularin (**50**) (Schema 1.2 unten).^[213]

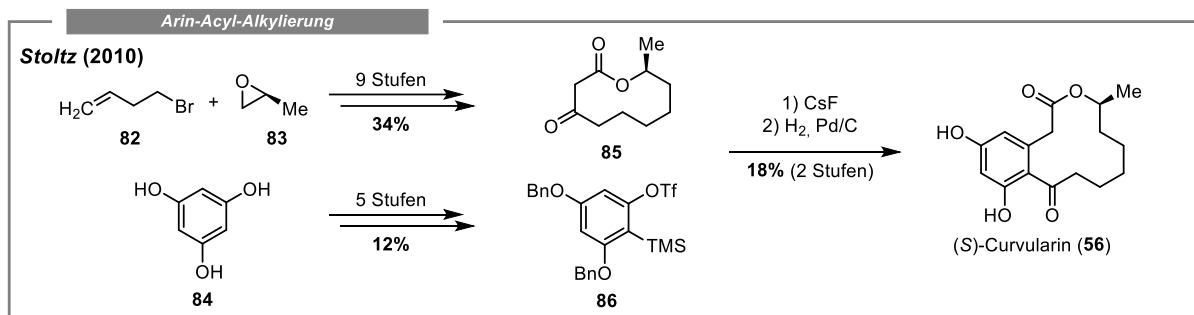
Obwohl die Makrolactonisierung mit ihren vielfältigen Varianten (z. B. *Steglich*,^[218] *Yamaguchi*,^[219] *Mitsunobu*^[220]) integraler Bestandteil zahlreicher Totalsynthesen makrozyklischer Systeme ist,^[140,221] erwies sich diese Ringschlussmethode bei den 12-gliedrigen Resorcinollactonen lange Zeit als wenig geeignet. Schon in den ursprünglichen Arbeiten von *Baker*, *Bycroft* und *Roberts* sollte der Ringschluss über eine Makrolactonisierung erfolgen. Da die Herstellung des Säurevorläufers nicht möglich war, konnte diese Idee nicht realisiert werden.^[197] *Gerlach* erwähnte später in seinen Arbeiten zur Totalsynthese von (*S*)-Curvularin (**56**) die Bildung von 6- und 8-gliedrigen Pseudolactonen unter der Beteiligung der Carbonylgruppe, was die auftretenden Probleme der Makrolactonisierung in diesen Systemen erklärte.^[198] Weitere Versuche zur Makrolactonisierung unter der Anwendung etablierter Methoden schlugen ebenfalls fehl.^[222] Erst 1981 entwickelten *Wassermann* und *Gambale* eine Oxazol-Triamid Methode und konnten damit erfolgreich Di-*O*-Methylcurvularin ((\pm)-**71**) herstellen. Der Oxazolring wurde ausgehend von 3,5-Bis(methoxy)phenylessigsäure und Benzoin mit Ammoniumacetat gebildet und die *Friedel-Crafts*-Acylierung lieferte im Anschluss die maskierte Säure **80**. Der Reduktion des Ketons **80** folgte die Singulett-Sauerstoff initiierte Photooxidation zum aktivierten Triamid **81**, welches sauer katalysiert zum Makrolacton ((\pm)-**71**) umgesetzt werden konnte.^[223] *Rao et al.* veröffentlichte später einen alternativen Zugang zu dem Vorläufer ((\pm)-**81**).^[224]



Schema 1.3: Die Makrolactonisierung als Schlüsselschritt in der Synthese von Di-*O*-Methylcurvularin ((\pm)-**71**). Von besonderer Bedeutung war die Maskierung der Carbonsäure-Funktionalität, sodass die Bildung von Pseudolactonen vermieden werden konnte. Die Ausbeuten sind aufgrund fehlender Angaben in der Originalliteratur nicht angegeben.^[223]

Das zur Curvularin-Familie zählende Xestodecalacton A konnte ebenfalls über eine Makrolactonisierung aufgebaut werden, der Schlüsselschritt in dieser Synthese ist allerdings durch den Aufbau der Resorcinol-Einheit gekennzeichnet. *Danishefsky et al.* nutzten dafür eine *Diels-Alder* [4+2]-Cycloaddition eines cyclischen Dienes mit einem Alkin. Eine nachfolgende Eliminierung von Isobuten führte zum gewünschten Resorcinol.^[225]

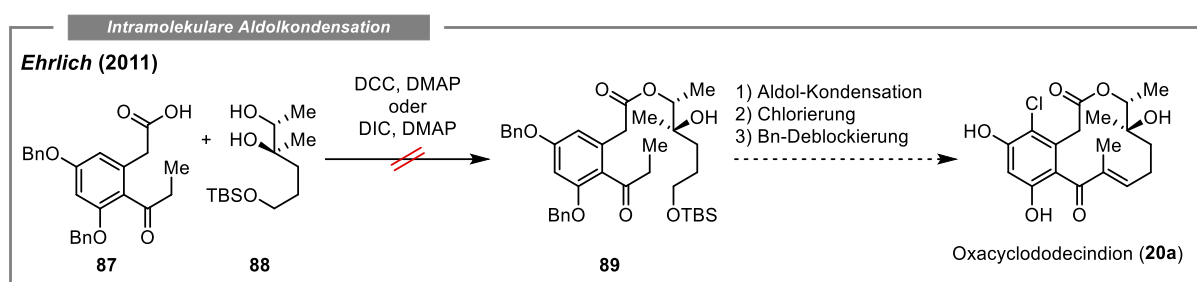
Eine andere Herangehensweise wählten *Stoltz et al.* in ihrer konvergenten Totalsynthese von (*S*)-Curvularin (**56**). Der Aufbau des aliphatischen Lactons und des Resorcinol-Fragments erfolgte in separater Weise, bevor die Intermediate **85** und **86** im Schlüsselschritt der Arin-Acyl-Alkylierung kombiniert wurden und das Curvularin-Grundgerüst bildeten. Das Lacton **85** konnte auf Basis von 1-Brombut-3-en (**82**) sowie (*S*)-Propylenoxid (**83**) in neun Stufen und das Aryltriflat **86** aus 1,3,5-Trihydroxybenzol (**84**) in fünf Stufen erhalten werden. Im Schlüsselschritt erfolgte zuerst die CsF-vermittelte *in situ* Darstellung des Arins und Enolats, die anschließend in einer formalen [2+2]-Cycloadditions-/Fragmentierungs-Sequenz zum benzanellierten Makrolacton reagierten. Die hydrogenolytische Spaltung der Benzylether lieferte abschließend (*S*)-Curvularin (**56**) (Schema 1.4).



Schema 1.4: Die Arin-Acyl-Alkylierung als Schlüsselschritt in der Synthese von (*S*)-Curvularin (**56**). Durch die CsF-vermittelte Reaktion erfolgte eine Insertion des *in situ* erhaltenen Arens **86** in die α - β -Bindung des Lactons **85**, sodass das 12-gliedrige Ringsystem erhalten werden konnte.

In den bisher veröffentlichten Synthesen der Curvularine sind die Ringschlussmethoden der IFCA und der RCM am weitesten verbreitet. Einzelne Protokolle nutzen zusätzliche die Makrolactonisierung. Ein Problem im Aufbau von mittelgroßen Ringsystemen, das auch in Synthesen von Curvularinen beschrieben wurde, besteht in der erhöhten Ringspannung in Form von transannularen Wechselwirkungen (*Prelog-Spannung*^[226]) oder Torsionseffekten (*Pitzer-Spannung*^[227]).^[131,221,228] Hinsichtlich der Oxacyclododecindione wird diese Ringspannung durch weitere Substituenten und sechs sp^2 -hybridisierte Kohlenstoffatome innerhalb des Makrolacton-Rings zusätzlich verstärkt. Die primäre Herausforderung in der Totalsynthese dieser Sekundärmetaboliten besteht dementsprechend im Aufbau des makrozyklischen Ringsystems, wobei die funktionellen Gruppen erhalten bleiben oder auf einer späten Stufe eingeführt werden müssen.^[131,229]

Aufbauend auf den bisherigen Arbeiten zu den Vertretern der Curvularin-Familie erfolgten schon kurz nach der Isolation von Oxacyclododecindion (**20**) (2008^[187]). Ehrlich aus der Forschungsgruppe Kunz nutzte die intramolekulare Aldolkondensation als Methode zum Aufbau des makrozyklischen Systems.^[230] Ausgehend von Propiophenon **87** und Alkohol **88** sollte zuerst in einer Veresterung der Ringschluss-Vorläufer **89** dargestellt werden. Unter verschiedenen Bedingungen konnte jedoch keine Umsetzung erfolgen, sodass auch das Enon im anschließenden Schritt nicht verfügbar war (Schema 1.5). Ähnliche Beobachtungen bei einem wie hier gezeigten Phenyllessigsäurebaustein wurden bereits von Elzner beschrieben,^[222] die auf die intermolekulare Bildung von Pseudolactonen unter der Beteiligung des Carbonylkohlenstoffs zurückgeführt wurden und damit im Einklang mit den Arbeiten von Gerlach stehen.^[198] Auch eine inverse Strategie mit einer vorangestellten Aldolkondensation zum Aufbau einer Makrolactonisierungs-Vorstufe scheiterte an der Enonbildung.^[230]

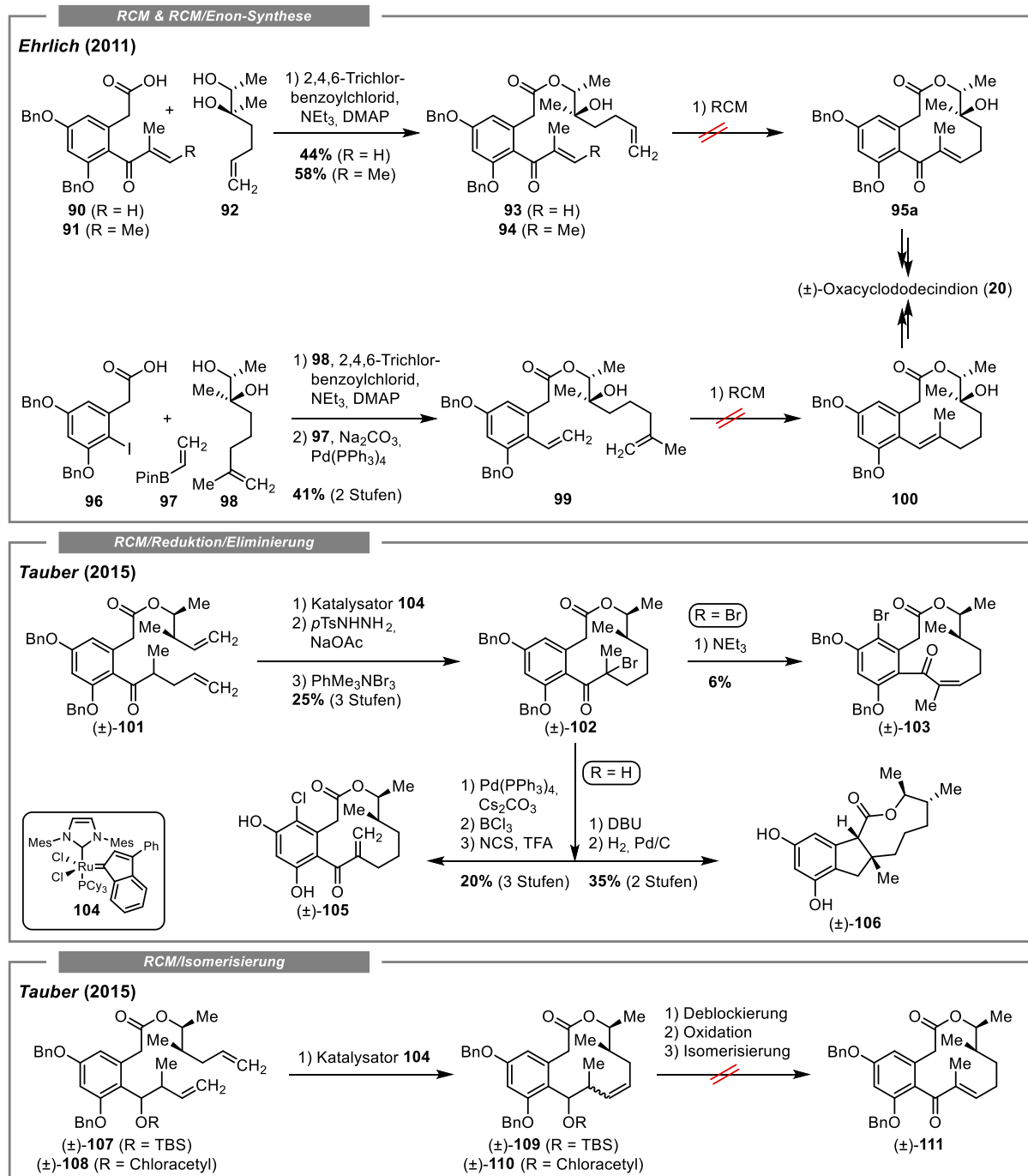


Schema 1.5: Geplanter Ansatz zum Aufbau des Oxacyclododecindions (**20**) über eine intramolekulare Aldolkondensation.

Aufgrund dieser Schwierigkeiten wurde der Ansatz der intramolekularen Aldolkondensation verworfen und die Ringschlussmetathese als Methode in Betracht gezogen, da sich diese bereits in einigen Curvularin-Synthesen erfolgreich erwiesen hat (vgl. Schema 1.2). Das Oxacyclododecindion-Gerüst bietet hierbei mehrere potentielle Möglichkeiten für eine RCM. Einerseits kann die Doppelbindung in α,β -Position zur Carbonylgruppe eingeführt werden, was schon erfolgreich in der Synthese von *trans*-Resorcylid durchgeführt worden ist.^[231] Andererseits besteht die Möglichkeit die Doppelbindung in β,γ -Position einzuführen und durch eine Isomerisierung das Enon zu erhalten. Ehrlich fokussierte sich zu Beginn auf die erste Möglichkeit und konnte durch eine Yamaguchi-Veresterung Methacryl-Dien **90** und Tigloyl-Dien **91** als geeignete RCM-Vorläufer erhalten. Trotz der Anwendung unterschiedlicher Grubbs- oder Grubbs-Hoveyda-Katalysatoren, Lösungsmittel und der Reaktion unter harschen Bedingungen im nachfolgenden Screening der RCM, konnten die gewünschten Metathese-Produkte **93** und **94** nicht erhalten werden (Schema 1.6 oben).^[230] Um die Enonbildung in der RCM zu vermeiden, synthetisierte Ehrlich das Vinyl-Dien **99**, ausgehend von einer Yamaguchi-Veresterung der Säure **96** und des Alkohols **98**, gefolgt von einer Suzuki-Kupplung mit dem Boronsäurepinakolester **97**. Auch hier scheiterte die Syntheseroute an der RCM, was die nachfolgende Einführung der Enon-Einheit durch Hydroborierung, Oxidation, Bromierung und Eliminierung verhinderte (Schema 1.6 oben).^[230]

Basierend auf den Ergebnissen von Ehrlich verfolgte Tauber in seinen Studien zu 14-Deoxyoxacyclododecindion (**66**) weiterhin den Ansatz der RCM.^[229,232] Mit dem Ru-Katalysator **104** gelang es ihm das Dien (\pm)-**101** nach einer Curvularin-Synthese von Kunz *et al.*^[211] umzusetzen und die Doppelbindung in γ,δ -Position einzuführen. Die Reduktion der Doppelbindung über ein *in situ* erzeugtes Diimin und die α -Bromierung resultierten im Enon-Vorläufer (\pm)-**102**. Die geplante Eliminierung zum gewünschten Makrolacton (\pm)-**111** konnte trotz verschiedener Bedingungen nicht

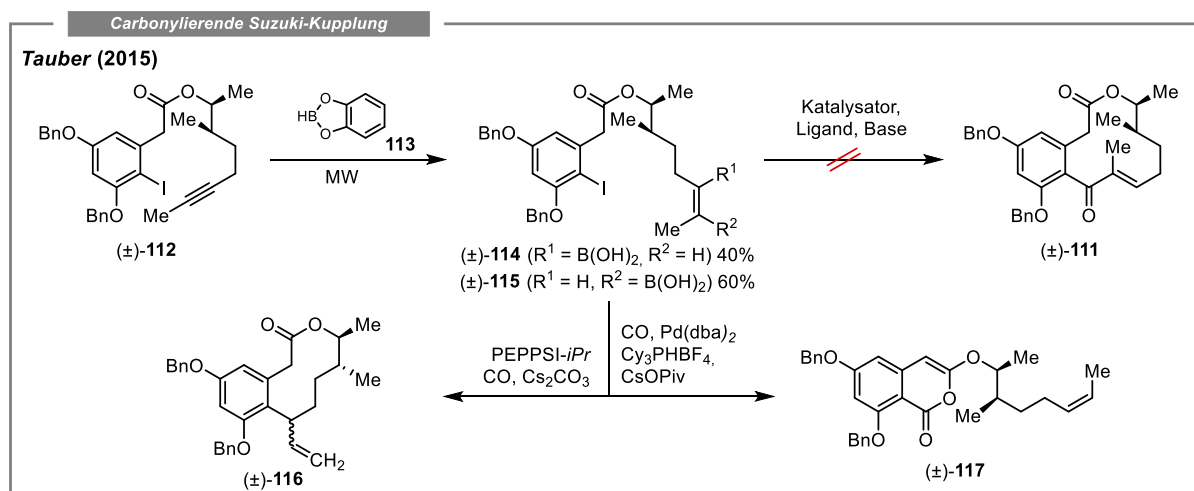
erreicht werden. Stattdessen lieferte die Verwendung von NEt_3 das Z-konfigurierte Doppelbindungsisomer (\pm)-**103**, während die sterisch anspruchsvollere Aminbase DBU zur Deprotonierung der CH-aziden benzylichen Position und zur Ausbildung des trizyklischen Systems (\pm)-**106** führte. Bei einem *Screening* von Bedingungen zur β -Hydrideliminierung konnte nur das *exo*-Methylen-Derivat (\pm)-**105** erhalten werden. Weitere Versuche zur Isomerisierung der Methylengruppe oder die Einführung der Doppelbindung über eine *Saegusa-Ito*-Oxidation scheiterten ebenfalls (Schema 1.6 mittig).^[229,232]



Schema 1.6: Geplante Syntheserouten zum Aufbau der zwölfgliedrigen Makrolactone über die RCM als Schlüsselschritt. *Ehrlich* plante ausgehend von den Dienen **93**, **94** und **99** den Aufbau der Enon-Einheit direkt in der RCM oder nachgelagert, wobei die RCM in allen Fällen scheiterte. *Tauber* griff diesen Ansatz auf und führte die Doppelbindung erfolgreich in β , γ - und γ , δ -Position ein. Nachfolgend schlug der Aufbau der Enon-Einheit in der RCM-/Reduktions-/Eliminierungs-Sequenz und der RCM-/Isomerisierungs-Sequenz fehl.

Aus der Synthese des Regioisomers (\pm)-**105** konnte dennoch eine wichtige Information abgeleitet werden. So eigneten sich die BCl_3 -vermittelte Benzyl-Deblockierung und die elektrophile aromatische Chlorierung mit *N*-Chlorsuccinimid (NCS) prinzipiell zur Synthese der Makrolactone, woraufhin nur noch eine geeignete Ringschlussmethode etabliert werden musste. Da sich die RCM erfolgreich erwiesen hat, variierte *Tauber* den Ansatz dahingehend, dass die Doppelbindung entsprechend einer Curvularin-Synthese von *Mohapatra et al.*^[212] in β,γ -Position eingeführt werden sollte (Schema 1.6 unten). Um eine mögliche Isomerisierung der Doppelbindung zum konjugierten System zu verhindern, wurde das Dien (\pm)-**107** auf der Oxidationsstufe des Alkohols synthetisiert. Mit dem Metathese-Katalysator CatMETium®RF1 (**104**) konnte die RCM zum Makrolacton (\pm)-**109** erfolgen. Im nachfolgenden Schritt der TBS-Deblockierung wurde unter diversen Bedingungen kein Umsatz festgestellt werden, woraufhin ein Wechsel zur Chloracetyl-Schutzgruppe erfolgte. Obwohl die Deblockierung mit dieser Strategie gelang, zeigte die Schutzgruppe bis zur Synthese des Diens (\pm)-**108** eine erhöhte Labilität, was zu einer geringen Reproduzierbarkeit führte und einen erheblichen Nachteil in dieser Route darstellte. *Tauber* testete daher die Isomerisierung über das TBS-blockierte 10-Desmethyl-Derivat, da er die Probleme bei der zuvor gezeigten Deblockierung der Silylschutzgruppe auf sterische Effekte zurückführte. Über diesen Weg gelang die Synthese des β,γ -ungesättigten Ketons, allerdings führten Versuche zur Isomerisierung unter sauren und basischen Bedingungen zu keinem Umsatz. Die Verwendung des *Baudry*-Katalysators lieferte das γ,δ -Doppelbindungsisomer, welches vermutlich thermodynamisch bevorzugt gebildet wurde.^[229,232]

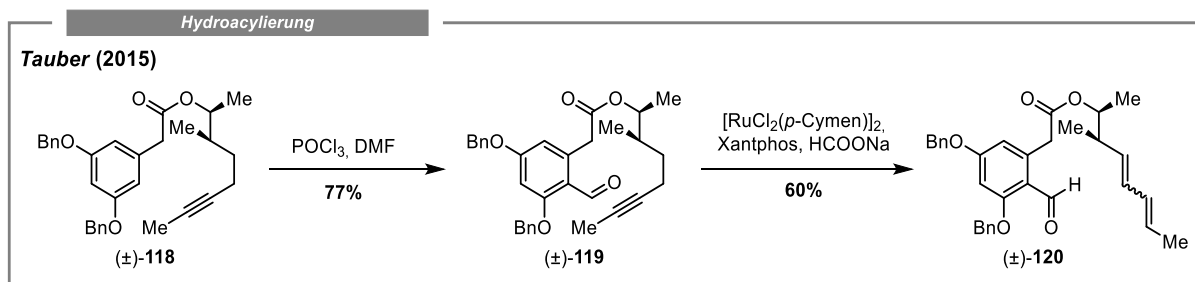
Tauber untersuchte zusätzlich die carbonylierende *Suzuki*-Kupplung als alternative Methode zum Ringaufbau. Ausgehend vom Iodalkin (\pm)-**112** ergaben sich bei der Umsetzung mit dem Catecholboran **113** Probleme hinsichtlich der Regioselektivität, wobei sowohl das gewünschte (\pm)-**115** als auch das unerwünschte Regioisomer (\pm)-**114** erhalten wurden. Alternative Reagenzien wie 9-BBN oder Pinacolboran führten zu keiner Verbesserung der Regioselektivität, weswegen die Produktmischung aus (\pm)-**114** und (\pm)-**115** in einer carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung getestet wurde. Der Einsatz von unterschiedlichen Katalysatoren, Liganden, Basen und Lösungsmittel in der *Suzuki*-Kupplung des ungewünschten Stereoisomers (\pm)-**114** resultierte in dem 10-gliedrigen Lactonring (\pm)-**116**. Über eine CO-Insertion und anschließende intramolekulare Reaktion des Esters konnte das 6-gliedrige Ketenacetal (\pm)-**117** isoliert werden, jedoch wurde in keinem Fall das gewünschte Makrolacton (\pm)-**111** gebildet (Schema 1.7).^[229,232]



Schema 1.7: Die geplante Syntheseroute zur Darstellung von 14-Deoxyoxacyclododecindion (**66**) über eine carbonylierende *Suzuki*-Kupplung führte lediglich zur Isolierung der Nebenprodukte (\pm)-**116** und (\pm)-**117**.

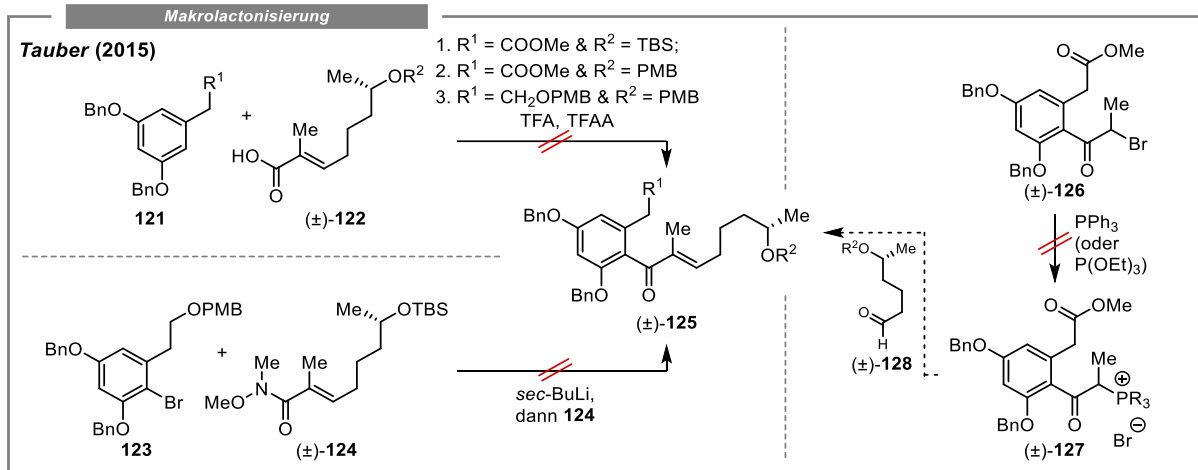
Da auch die durchgeführte carbonylierende *Stille*-Reaktion keinen Erfolg brachte und die azide, benzyliche Methylengruppe in C-2 als möglicher Schwachpunkt dieses Ansatzes identifiziert wurde, sollte das Vertauschen der Funktionalitäten zu einer besseren Ausgangssituation beitragen. Die Synthese scheiterte jedoch in der Isolation des benötigten Arylstannans und den geringen Ausbeuten in der Synthese des Vinyljodids.^[229,232]

Eine Alternative zur carbonylierenden Kreuzkupplung sollte die Hydroacylierung darstellen. Der benötigte Vorläufer (\pm)-**119** konnte über eine *Steglich*-Veresterung und anschließende *Vilsmeier-Haack*-Formylierung des Alkins (\pm)-**118** erhalten werden. Im Schlüsselschritt initiierten weder Organo- noch Ni-Katalysatoren die beabsichtigte Zyklisierung zur Darstellung des Produkts (\pm)-**111** und auch unter Ru-katalysierten Bedingungen konnte nur eine Isomerisierung zum Dien (\pm)-**120** beobachtet werden (Schema 1.8).^[229,232]



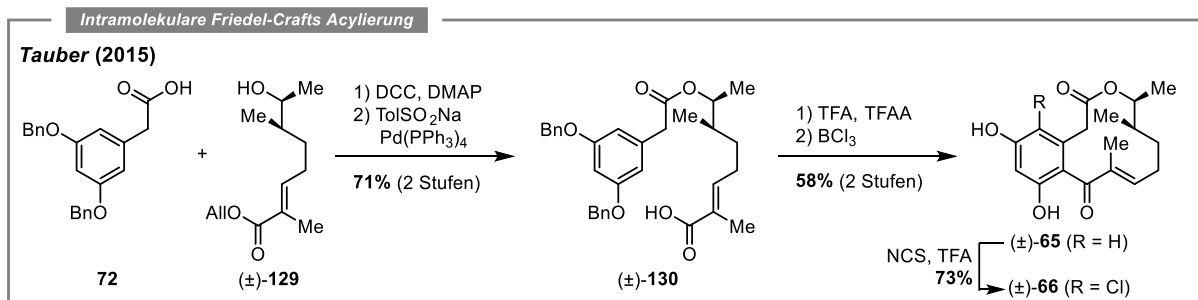
Schema 1.8: Die geplante Syntheseroute über eine Hydroacylierung zur Darstellung von 14-Deoxyoxacyclododecindion (\pm)-**66** führte lediglich zur Isolation des Isomers (\pm)-**120**.

Obwohl die Makrolactonisierung in bisherigen Curvularin-Synthesen nur in Einzelfällen genutzt worden ist, führte *Tauber* Studien dazu durch, um den Zugang zu den Oxacyclododecindion-Vertretern über diesen Schlüsselschritt zu erforschen. *Tauber* beabsichtigte den Aufbau des Vorläufers (\pm)-**125** der Makrolactonisierung über eine *Wittig*-Reaktion. Das α -Brompropiofenon (\pm)-**126** konnte unter literaturbekannten Bedingungen^[230] in einer *Friedel-Crafts*-Acylierung von Phenylessigsäure und Propionsäure sowie der anschließenden Bromierung mit CuBr_2 erhalten werden. Die Darstellung des *Wittig*-Salzes (\pm)-**127** mit PPh_3 lieferte ebenso wie die *Michaelis-Arbuzov*-Reaktion zur Darstellung eines Vorläufers für eine *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion keinen Umsatz (Schema 1.9 rechts). Aus diesen Gründen sollte der Makrolactonisierungs-Vorläufer (\pm)-**125** über eine *Friedel-Crafts*-Acylierung aufgebaut werden. Unter den zuvor optimierten Bedingungen der *Friedel-Crafts*-Acylierung konnte *Tauber* zwar Spuren der acylierten und TBS-deblockierten Substanz mittels HPLC-MS nachweisen, aber aufgrund des komplexen Reaktionsgemisches nicht isolieren. Ein Wechsel von der säurelabilen TBS-Schutzgruppe hin zur *para*-Methoxybenzyl-(PMB)-Schutzgruppe führte unter der Verwendung verschiedener Syntheserouten ebenfalls nicht zum gewünschten acylierten Produkt (\pm)-**125** (Schema 1.9 links oben). Die Bindungsbildung sollte deshalb unter basischen Bedingungen getestet werden. Da auch ein Halogen-Metall-Austausch im bromierten Phenylethanol **123** in Kombination mit dem *Weinreb*-Amid (\pm)-**124** nicht das gewünschte Enon (\pm)-**125** lieferte, wurde diese Strategie verworfen (Schema 1.9 links unten).^[229,232]



Schema 1.9: Geplante Syntheseroute zur Darstellung des geeigneten Makrolactonisierungs-Vorläufers (±)-125 über Olefinierungsreaktionen (rechts) oder Acylierungen unter sauren und basischen Bedingungen (links).

Erst mit der IFCA, die schon von *Baker, Bycroft* und *Roberts* erfolgreich in der ersten Curvularin-Synthese verwendet wurde,^[197] konnte das Rätsel um den Ringaufbau der Oxacyclododecindion-Vertreter gelöst werden. Die Ausgangsverbindungen **72** und (±)-129 für die *Steglich*-Veresterung konnte *Tauber* in ähnlicher Weise zu bereits bekannten Bausteinen herstellen.^[229] Im Anschluss an die Veresterung wurde die Carbonsäure (±)-130 über eine Pd-katalysierte Allylesterspaltung erhalten. Der Schlüsselschritt der TFA/TFAA-induzierten Zyklisierung erfolgte problemlos und nach einer Debenzylierung mit BCl_3 sowie einer elektrophilen aromatischen Chlorierung mit NCS konnten erstmals die Naturstoffe 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion ((±)-65) und 14-Deoxyoxacyclododecindion ((±)-66) als Racemate erhalten werden (Schema 1.10).^[190,229]



Schema 1.10: Erfolgreiche Synthese der beiden Naturstoffe (±)-65 und (±)-66 über eine *Steglich*-Veresterung und den Schlüsselschritt der IFCA.

Aufbauend auf dem erfolgreichen Ringschluss erfolgten von *Vierengel* erste Studien zur selektiven Synthese des (14*S*,15*R*)-Stereoisomers. Routen unter Verwendung des *Weinreb*-Auxiliars oder der *Brown*-Crotonylierung blieben jedoch erfolglos.^[93] Zeitgleich zu diesen Bestrebungen veröffentlichten *Jiang* und *Chen et al.* eine asymmetrische Synthese der beiden Naturstoffe **65** und **66** (vgl. Schema 3.27).^[191] Hierbei wurde (*S*)-5-Methyl-tetrahydropyran-2-on, ein Abfallprodukt in der industriellen Synthese von Steroidhormonen, nach einer Reduktion mit DIBAL-H Reduktion in einer *Wittig*-Reaktion und anschließenden Oxidations-/Methylierungs-Sequenz stereoselektiv in das Schlüsselintermediat **262** umgesetzt. Die nachfolgenden Schritte konnten in analoger Weise zu *Opatz et al.* durchgeführt werden.^[190] Weitere Ansätze zur Synthese von Oxacyclododecindion (**20**)

erfolgten durch *Weber* unter der Anwendung der von *Opatz et al.*^[190] erfolgreich durchgeführten IFCA. Der benötigte Ringschluss-Vorläufer mit einem tertiären Alkohol in C-14 Position konnte analog zur Synthese von *Tauber* (vgl. Schema 1.10) über acht Stufen ausgehend von Methacrolein erhalten werden. In der anschließenden IFCA wurde entweder kein Umsatz beobachtet oder es kam aufgrund der erhöhten Säurelabilität des freien tertiären Alkohols lediglich zur Bildung von Eliminierungsprodukten. Um diese unerwünschte Nebenreaktion zu verhindern, sollte der tertiäre Alkohol mit einer Schutzgruppe blockiert werden, was trotz unterschiedlicher Bedingungen fehlschlug.^[131]

Werden diese literaturbekannten Ansätze zur Totalsynthese der Oxacyclododecindione zusammengefasst, ergeben sich für diese Arbeit wichtige Zusammenhänge und Ansatzpunkte für die Synthesen von 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**67**) und Oxacyclododecindion (**20**) (Schema 1.11). Erste Synthesebemühungen von *Ehrlich* über eine intramolekulare Aldol-Kondensation oder eine RCM mit Tigloyl-, Methacryl und Vinyl-Dienen zum Aufbau des Ringsystems scheiterten.^[230] Auch weiterführende Studien durch *Tauber* über RCM/Reduktions/Eliminierungs- oder RCM/Isomerisierungs-Sequenzen führten wie auch die carbonylierende *Suzuki*-Kupplung, Hydroacylierung und Makrolactonisierung nicht zum gewünschten 12-gliedrigen Makrolacton.^[229,232] Einzig die IFCA stellte sich in der Synthese der beiden Naturstoffe (\pm)-**65** und (\pm)-**66** als grundsätzlich geeignete Methode zum Aufbau des Makrolacton-Grundgerüsts heraus.^[190,229] Im Falle des tertiären Alkohols in der Synthese von Oxacyclododecindion (**20**) verhinderten allerdings die sauren Bedingungen den Ringschluss, was für diese Arbeit berücksichtigt werden muss (Abbildung 1.17).^[131]

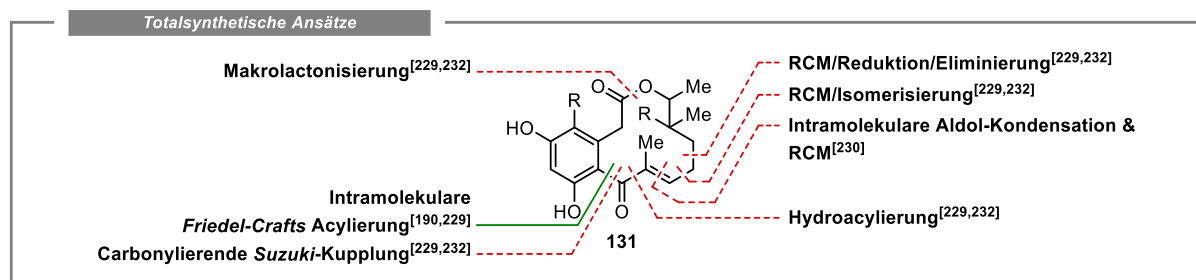


Abbildung 1.17: Übersicht der beabsichtigten Schlüsselschritte in der Synthese des Oxacyclododecindion-Grundgerüsts **131**, inklusive der im Ringschluss aufgebauten Bindung. Gescheiterte Ansätze sind in Rot hervorgehoben, wohingegen die einzige erfolgreiche Methode der IFCA in Grün hervorgehoben ist.

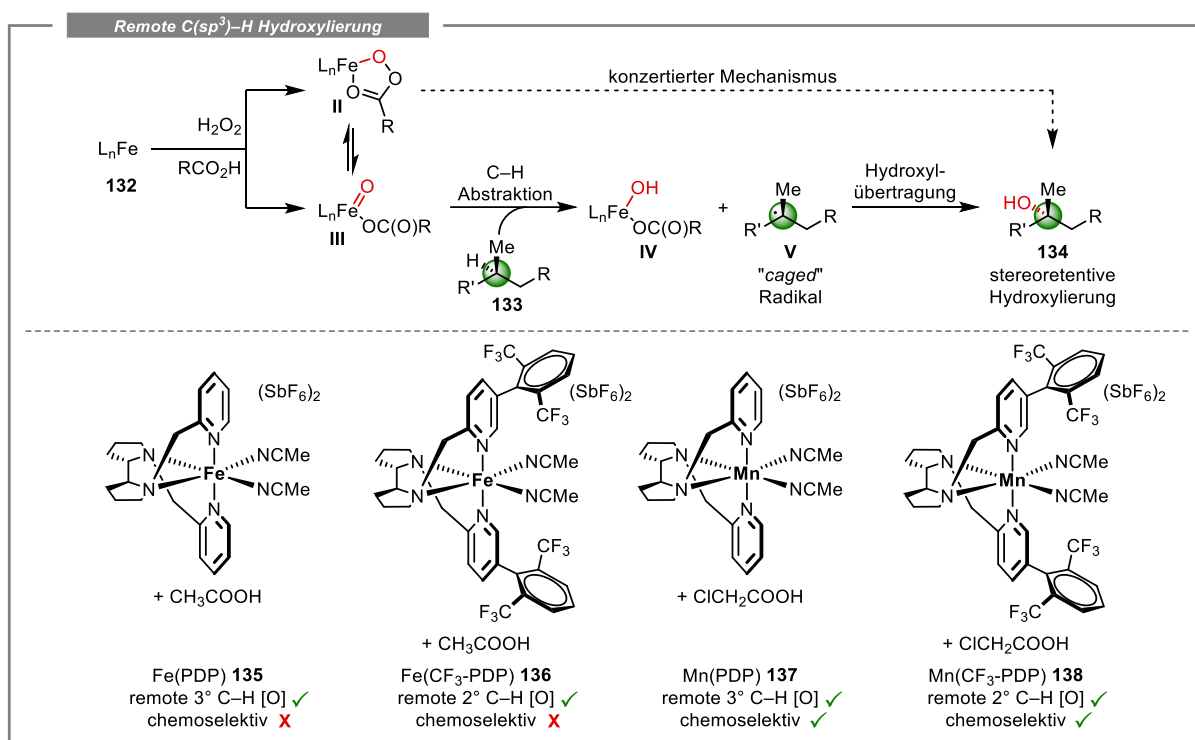
Um weitere Aussagen über die biologische Wirkungsweise und das Pharmakophor zu erlangen, wurde die von *Tauber*^[190,229] entwickelte Syntheseroute von *Weber*^[131] und *Vierengel*^[93] auf synthetische Derivate ausgeweitet. Die erhaltenen Derivate unterscheiden sich in der Substitution an C-10 (Methyl-, Ethyl-) sowie C-14 (Methyl-, Dimethyl-), dem funktionalisierten Aromaten (H-, Cl-, Br-, F-) oder der teilweise blockierten Phenolgruppen. Weitere Informationen zur durchgeführten SAR-Studie und den biologischen Aktivitäten können Kapitel 3.3 entnommen werden. Die Anwendung der IFCA ermöglichte somit bis zur Anfertigung dieser Arbeit die Synthese von zwei natürlichen und dreizehn synthetischen Derivaten der Oxacyclododecindion-Familie.

1.4 Strategien zur Synthese hydroxylierter Makrolactone

Die Einführung einer C(sp³)–O Bindung in ein Molekül kann nicht nur die Löslichkeit und Polarität beeinflussen, sondern auch einen signifikanten Einfluss auf die biologische Aktivität haben. So können Hydroxygruppen als Wasserstoffbrücken-Donoren und -Akzeptoren fungieren und damit die Affinität einer Verbindung zum jeweiligen biologischen Target drastisch erhöhen.^[233,234] Beispielsweise führt die Entfernung von Benzoat- oder Hydroxygruppen an Schlüsselpositionen in den Wirkstoffen Paclitaxel (**10**)^[235], Erythromycin A (**16**)^[236], Cilofungin^[237] oder Ritonavir^[238] zu einer reduzierten oder vollständigen Aufhebung der biologischen Aktivität.^[233] In anderen Fällen bewirkt die Einführung einer Hydroxygruppe eine schnellere Ausscheidung aus dem Organismus und führt damit zu einer kürzeren Halbwertszeit. Ein Beispiel für diesen metabolischen Mechanismus ist die enzymatische C-2 Hydroxylierung von Ibuprofen durch das Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9).^[233,239] Innerhalb der Oxacyclododecindione konnten noch keine Erkenntnisse erhalten werden, wie sich eine Hydroxyfunktion im aliphatischen Rückgrat auf die biologische Aktivität auswirkt. Aus diesen Gründen ist die Totalsynthese der hydroxylierten Vertreter 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**67**) und Oxacyclododecindion (**20**) von erhöhtem Interesse. Da insbesondere die Synthese des bisher potentesten natürlichen Vertreters Oxacyclododecindion (**20**) durch die tertiäre Hydroxyfunktion erschwert wird, sollen im Folgenden mit der *remote* C–H Oxidation^[103], der Decarboxylierungs-initiierten C–O Bindungsbildung^[240] und der Acyl-Aroyl-Peroxid-Umlagerung (Carboxy-Inversion)^[241] synthetische Zugänge vorgestellt werden, die eine Einführung der Hydroxyfunktion im Anschluss an den Aufbau des makrozyklischen Systems ermöglichen können.

Klassische Methoden zur Einführung von Hydroxyfunktionen beinhalten die Reduktion von Carbonylgruppen oder die Hydratisierung von Alkenen. In beiden Fällen müssten somit zusätzliche sp²-Zentren in Form einer Carbonylgruppe oder Doppelbindung in den entsprechenden Positionen im Makrolactonring installiert werden, was die Ringspannung zusätzlich erhöht und den Erfolg der IFCA gefährdet. Im Rahmen einer biosynthetisch inspirierten Herangehensweise kann die *remote* Oxidation von nicht aktivierten C(sp³)–H Bindungen (hier CH₂-13 oder CH-14; vgl. Abbildung 1.16) eine erste Möglichkeit in dieser Arbeit darstellen. Diese Transformation beschreibt eine in der Natur vielfach durchgeführte enzymatische Reaktion und entwickelte sich im Laufe der Evolution zu einer hochselektiven Methode in der *late-stage* Funktionalisierung von Sekundärmetaboliten.^[233] Um diese auch *in vitro* nutzen zu können, erfolgte durch das Gebiet des *Enzyme Engineerings* die Darstellung von Enzym-basierten Katalysatoren. Ein Nachteil stellt jedoch oftmals die auf spezifische Substrate begrenzte Anwendung dar.^[242,243] Nach dem Vorbild biosynthetischer Reaktionen wurden seit der Entdeckung von OH-Radikalen (*Fenton*, 1894^[244]) erstmals synthetische C–H Hydroxylierungen von aliphatischen Bindungen abseits existierender Funktionalität durchgeführt. Weitere Ansätze in der C–H Hydroxylierung verwenden Dioxirane (TFDO^[245]), Cytochrom P-450-Mimics (Fe- & Mn-Porphyrin^[246–250]) dirigierende Gruppen^[251,252] sowie molekulare Erkennungselemente.^[233,253,254] Da diese Ansätze jedoch oft nur geringe Ausbeuten, eine schlechte Regioselektivität und Chemoselektivität zeigten, wurde vermutet, dass die Vielzahl von C–H Bindungen in einer Struktur ohne dirigierende Gruppen oder molekulare Erkennungselemente präparativ nicht unterscheidbar sind.^[233] Diese Ansicht änderte sich im Jahr 2007 mit der Vorstellung des *non-heme* Fe(PDP)/H₂O₂/AcOH-Katalysatorsystems von *White et al.*^[255] Die Entwicklung dieses Systems erfolgte in Anlehnung an den Fe(MEP)-Katalysator und auf Basis theoretischer Berechnungen, die eine endotherme Spaltung der aliphatischen C–H Bindung durch P450 nahelegen. Mechanistisch beschrieben *White et al.* in dieser *remote* C–H Oxidation zuerst die Abstraktion eines

Wasserstoffatoms durch das Metall(oxo)-Intermediat **III**, gefolgt von der Ausbildung der Metall-OH Bindung **IV** und der Generierung eines kurzlebigen Kohlenstoff-zentrierten Radikals **V**. Die Übertragung der Hydroxygruppe auf das gebildete Radikal **V** liefert anschließend das Produkt **134** und regeneriert den Katalysator **132** (Schema 1.11 oben). Zusätzlich wird vermutet, dass die Bindung von AcOH an den Katalysator die Oxo-Bildung fördert, indem ein Proton für die Eliminierung von H₂O aus H₂O₂ bereitgestellt wird. Da die Reaktion über einen endothermen Pfad und produkt-ähnlichen Übergangszustand abläuft, eröffnet dies zudem die Möglichkeit zwischen geringen elektronischen, sterischen und stereoelektronischen Unterschieden in einer komplexen chemischen Umgebung zu differenzieren.^[233] Ein alternativer Mechanismus führt über ein Fe-Peressigsäure Intermediat **II** und eine C–H Insertion zum hydroxylierten Produkt **134** (Schema 1.11 oben).^[256,257] Dieser konzertierte Weg muss jedoch aufgrund von Beobachtungen einer radikalischen Umlagerung und der dirigierenden Wirkung von Carbonsäuren in der Fe(PDP)-Oxidation von Taxanen kritisch bewertet werden.^[258]



Schema 1.11: Mechanistische Betrachtungen der Metall-katalysierten *remote* C(sp³)-H Hydroxylierung am Beispiel von Fe(PDP) (oben). Übersicht der von *White et al.* etablierten Katalysatoren **135**–**138** zur Anwendung in der Oxidation von aliphatischen C–H Bindungen (unten). Neben der gezeigten (*S,S*)-Konfiguration werden auch die (*R,R*)-Stereoisomere der Katalysatoren genutzt. In Anlehnung an *White et al.* (Figure 13)^[233] und (Figure 1).^[259]

Im produkt-ähnlichen Übergangszustand wird ein elektrophiles Fe-Oxidationsmittel **IV** gebildet, das die Fähigkeit besitzt, zwischen C–H Bindungen aufgrund ihrer elektronischen Eigenschaften zu differenzieren. In Substraten, die mehrere tertiäre C–H Bindungen aufweisen, kann die Oxidation selektiv an der elektronenreichsten und am weitesten von elektronenziehenden Gruppen entfernten Position erfolgen. Methylengruppen zeigen basierend auf ihren elektronischen Eigenschaften ähnliche präparativ anwendbare Regioselektivitäten.^[233] Des Weiteren begrenzt der PDP-Ligand die Angriffstrajektorie (Annäherungskegel = 145 °C),^[260] was einen zusätzlichen Unterschied zu Porphyrin-basierten Systemen oder Dioxiranen darstellt und die Regioselektivität erhöht.^[233] Auch kann der PDP-Ligand so modifiziert werden, dass eine noch höhere sterische Diskriminierung erreicht wird. Während die Oxidation mit Fe(PDP) **135** bevorzugt an ungehinderten Positionen abläuft, zeigten

Studien mit Oxidationsmitteln wie TFDO ein inverses Verhalten.^[233] Mit dem CF₃-PDP Liganden (Annäherungskegel = 76 °C) kann die sterische Diskriminierung weiter erhöht werden.^[260] Fe(CF₃-PDP) **136** zeigt im Vergleich zu Fe(PDP) **135** eine erhöhte Selektivität der 2° C–H Oxidation gegenüber der 3° C–H Oxidation. Zusätzlich können stereoelektronische Effekte (Hyperkonjugation oder Abbau von 1,3-diaxialen Wechselwirkungen) eine Position für eine Oxidation aktivieren. Ein Nachteil der hier vorgestellten Fe-Katalysatoren ist jedoch die nicht vorhandene Chemoselektivität gegenüber neutralen und elektronenreichen π -Funktionalitäten. Dieses Problem konnte durch den Wechsel des Metalls hin zu Mangan abgeschwächt werden. Mangan besitzt einerseits ein niedrigeres Redoxpotential als Eisen, was die unerwünschte aromatische Oxidation reduziert und andererseits weist der Mn-Oxo-Komplex eine höhere Basizität auf, was die C–H Abstraktion begünstigt.^[233] Die von *White et al.* eingeführten Katalysatoren Mn(PDP) **137**^[259] und Mn(CF₃-PDP) **138**^[261] spiegeln diese erhöhte Chemoselektivität und lassen sich in Abhängigkeit der gewünschten Transformation für 2° und 3° C–H Oxidationen in Gegenwart von aromatischen Systemen einsetzen (Schema 1.11 unten).

Zusätzlich zu diesen Katalysatoren wurden innerhalb der letzten Jahre weitere Systeme entwickelt, die ebenfalls in *remote* C–H Oxidationen genutzt werden können, sich jedoch mechanistisch von den zuvor gezeigten Systemen unterscheiden. Beispiele dafür sind Metall-katalysierte Systeme (Mn(OTf)₂/Bipyridin^[262]; [(Me₃tacn)RuCl₃]/H₅IO₆^[263]; RuCl₃/KBrO₃^[264]), organokatalytische Systeme (2,2,2,4'-Tetrafluoroacetophenon/H₂O₂^[265]), elektrochemische (RVC-Anode/Ni-Schaum-Kathode/Chinuclidin/Me₄NBF₄/O₂^[266]) oder photochemische Bedingungen (TBADT/O₂^[267]; [Ru(bpy)₃]Cl₂/PFBI-OH/H₂O^[268]). Mit diesen Entwicklungen bietet die C–H Oxidation einen schnellen Weg um die Komplexität und Diversität zu erhöhen, weswegen sie zunehmend in der Totalsynthese zum Einsatz kommt (Abbildung 1.18).^[103,269] Zur besseren Einordnung gliederten *Sarpong et al.* die C–H Oxidation nach dem in der Synthese beabsichtigten Zweck in Skelettorganisation (Typ I), Bildung von Heterozyklen (Typ II) und periphere Funktionalisierung (Typ III).^[103]

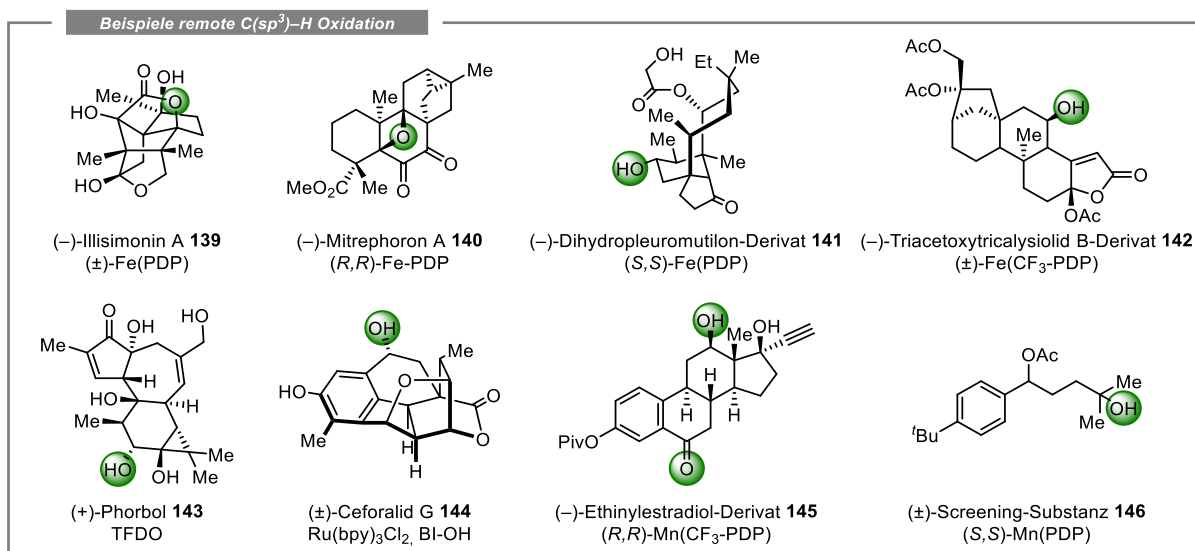
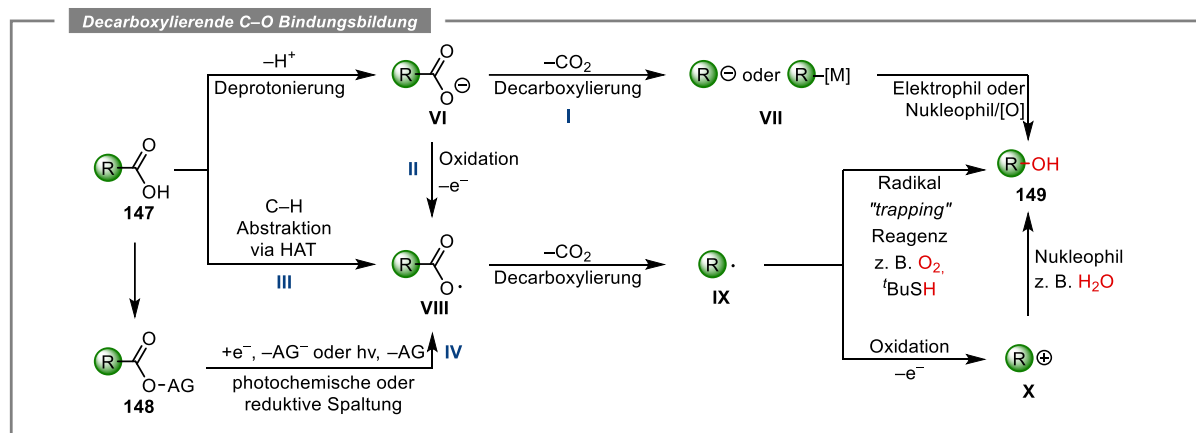


Abbildung 1.18: Beispiele für die Anwendung der *remote* C(sp³)-H Hydroxylierung in der organischen Synthese. Die C–H Oxidation kann in der Naturstoffsynthese im abschließenden Schritt (**139** & **140**) genutzt werden oder auf der Syntheseroute Zugang zu wichtigen Schlüsselintermediaten (**143** & **144**) ermöglichen. Zusätzlich bietet diese Methode die Möglichkeit Naturstoffe und synthetische Verbindungen auf einer späten Stufe zu funktionalisieren (**141**, **142**, **145**, **146**). In allen Fällen ist der verwendete Katalysator zusammen mit der Zielstruktur abgebildet, unabhängig davon, ob die Oxidation (Grün hervorgehoben) auf der letzten Stufe oder auf der Stufe eines Intermediats durchgeführt wurde. In Anlehnung an *Lizhi, Feng und Zigang et al.* (Figure 1 & 2).^[270]

Nach der Definition von *Sarpong et al.* sind die Fe(PDP)-katalysierten Oxidationen in den letzten Schritten der Totalsynthesen von (–)-Illisimonin A (**139**)^[271] und (–)-Mitrephoron A (**140**)^[272] den Typ II C–H Oxidationen zuzuordnen, da entweder ein δ -Lacton oder Oxetan gebildet wird. Die Totalsynthese von (+)-Phorbol (**143**) hingegen beinhaltet die C-12 Oxidation in einer frühen Stufe, gefolgt von einer dehydratisierenden Ringöffnung, weswegen diese Transformation dem Typ I C–H Oxidation zugeordnet wird. Die in Abbildung 1.18 markierte Hydroxyfunktion von (+)-Phorbol (**143**) repräsentiert nicht die durch *remote* Oxidation erhaltene Funktionalität, diese wurde jedoch zuvor an identischer Stelle eingeführt und reduziert.^[273] Eine photochemische Oxidation führte im vorletzten Schritt der Totalsynthese von (\pm)-Ceforalid G (**144**) zu einer peripheren Funktionalisierung des Grundgerüsts (Typ III C–H Oxidation), die sich vom Transformations-Typ mit der in dieser Arbeit beabsichtigten *remote* Oxidation vergleichen lässt.^[274] Zusätzliche in der Literatur durchgeführte LSF an Naturstoffen (**141**^[275] & **142**^[260]) oder synthetischen Substraten (**145**^[261] & **146**^[259]) zeigen die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten der C–H Oxidation in der Gegenwart von verbrückten Ringsystemen und aromatischen Funktionalitäten. Für weiterführende Katalysatorsysteme und Beispiele der *remote* C–H Oxidation sowie dessen Verwendung in der Totalsynthese sei auf die Übersichtsartikel von *White et al.*^[233] und *Sarpong et al.*^[103] verwiesen.

Eine zweite Möglichkeit zur Einführung der C–OH Funktionalität basiert auf einer bereits bestehenden funktionellen Gruppe. Für die Synthese der Oxacyclododecindione muss diese Gruppe inert gegenüber den Bedingungen einer IFCA sein und sich im Anschluss selektiv adressieren lassen. Eigenschaften wie diese sind in der Carbonsäure-Funktionalität zu finden. Diese lässt sich orthogonal blockieren, in der gewünschten Stufe freisetzen und über eine Decarboxylierung selektiv in die Hydroxyfunktion überführen. Mechanistisch können ausgehend von der freien Carbonsäure und in Abhängigkeit der verwendeten Reaktionsbedingungen unterschiedliche Pfade durchlaufen werden (Schema 1.12). Die Carbonsäure **147** kann deprotoniert und die C–CO₂[–] Bindung heterolytisch gespalten werden. Das erhaltene Carbanion **VI**, das durch die Koordination an ein Metall stabilisiert werden kann, reagiert im Anschluss entweder mit einem Elektrophil oder in Gegenwart eines Oxidationsmittels mit einem Nukleophil (Weg I).^[240] Das Carboxyl-Radikal **VIII** kann neben der Oxidation des zuvor beschriebenen Carboxylats **VI** (Weg II) auch durch H-Atom-Abstraktion der Säure **147** (Weg III) und photochemische oder reduktive Spaltung des Aktivesters **148** (Weg IV) erhalten werden.^[240]



Schema 1.12: Mögliche Pfade (I–IV) der decarboxylativen Kupplung zum Aufbau von C–O Bindungen, beginnend mit der freien Säure **147** oder dem Aktivester **148**. Das Reaktionszentrum R ist in Grün hervorgehoben. In Anlehnung an *Gooßen et al.* (Scheme 1).^[240]

Das über diese drei Wege erhaltene Carboxyl-Radikal **VIII** bildet im Anschluss an eine homolytische Spaltung der C–CO₂[–] Bindung das Kohlenstoff-zentrierte Radikal **IX**. Dieses kann im nächsten Schritt mit geeigneten O-haltigen Reagenzien abgefangen werden und zum Produkt **149** reagieren. In einer weiteren Möglichkeit kann das Kohlenstoff-Radikal **IX** zum Carbeniumion **X** oxidiert werden und durch die Reaktion mit Sauerstoff-Nukleophilen eine C–O Bindung **149** ausbilden (Abbildung 1.20).^[240] Die decarboxylierende Funktionalisierung von Carbonsäuren eröffnet, in Abhängigkeit der verwendeten Reaktionspartner, den Zugang zu einer Vielzahl möglicher Bindungsbildungen (z. B. C–C, C–N, C–S, C–X).^[240,276,277] Als Alternative zur Decarboxylierungs-initiierten C–O Bindungsbildung kann die thermische Umlagerung von Acyl-Aroyl-Peroxiden (Carboxy-Inversion) einen Zugang zu Alkohol-Funktionalitäten ermöglichen.^[241] Dafür wird die Carbonsäure klassischerweise in einer Veresterung mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) zum Acyl-Aroyl-Peroxid umgesetzt. In einer thermischen Umlagerung erfolgt ein 1,2-Shift des Reaktionszentrums R vom Kohlenstoffatom auf das Sauerstoffatom und das gebildete gemischte Carbonat wird in einer Verseifung zum gewünschten Alkohol umgesetzt.^[241] Da diese Methoden in vielen Fällen eine sichere Einführung von Hydroxyfunktionen in komplexe strukturelle Umgebungen ermöglichen, werden sie vielfach in der Totalsynthese angewendet (Abbildung 1.19). Im letzten Abschnitt der Totalsynthese von (+)-Crotophorbolon (**150**) nutzten *Inoue et al.* die Barton-Decarboxylierung, um einen sekundären Alkohol in der C-13 Position zu generieren, bevor im nachfolgenden Schritt die Oxidation zum Keton erfolgte.^[278] In gleicher Weise konnten *Iguchi und Ito et al.* eine tertiären Hydroxyfunktion am Brückenkopf von (±)-Clavubicyclon (**151**) installieren.^[279] In der Totalsynthese von (–)-Daphnillonin B (**152**) ermöglichte die Carboxy-Inversion unter milden Bedingungen (25 °C) die Einführung eines sekundären Alkohols, der nachfolgend in der letzten Stufe zur Carbonyl-Funktionalität oxidiert wurde und die Totalsynthese beendete.^[280] In einem Beitrag zur Totalsynthese von Massadin konnte, ebenfalls durch die Carboxy-Inversion, ein sekundärer Alkohol **153** ausgehend von einer Carbonsäure installiert werden, wobei hier harschere Bedingungen (105 °C) notwendig waren.^[281]

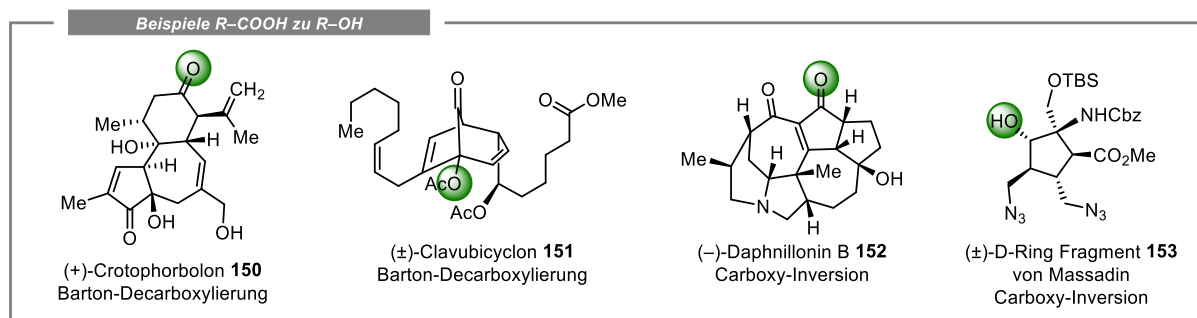


Abbildung 1.19: Beispiele für die Anwendung der decarboxylierenden Funktionalisierung (**150** & **151**) und der Carboxy-Inversion (**152** & **153**) in der Totalsynthese von Naturstoffen. In allen Fällen ist die verwendete Methode zusammen mit der Zielstruktur abgebildet, unabhängig davon, ob die Bildung der C–O Bindung (Grün hervorgehoben) auf der letzten Stufe oder auf der Stufe eines Intermediats durchgeführt wurde.

2 Zielsetzung

Die natürlichen Vertreter und synthetischen Derivate der Oxacyclododecindion-Familie konnten mit IC_{50} -Werten im nanomolaren Bereich als potente Inhibitoren des TGF- β und IL-4-Signalwegs identifiziert werden. Diese Signalwege werden mit inflammatorischen, proliferativen und fibrotischen Prozessen in Verbindung gebracht, was die Makrolactone vom Oxacyclododecindion-Typ zu vielversprechenden Leitstrukturen in der Entwicklung neuer Wirkstoffe macht (vgl. Kapitel 1.3.2).

Da die Verfügbarkeit der natürlichen Vertreter (**20**, **65**, **66**, **67**) durch die Fermentation stark begrenzt ist, sind totalsynthetische Zugänge für die biologische Evaluierung und Target-Identifizierung erforderlich. *Opatz et al.* gelang 2015 die Synthese der Sekundärmetaboliten 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion ((\pm)-**65**) und 14-Deoxyoxacyclododecindion ((\pm)-**66**) über den Schlüsselschritt der IFCA und die anschließende Aufklärung der absolute Konfiguration.^[161,190] Die Synthese des bislang wirksamsten natürlichen Vertreters Oxacyclododecindion (**20**) scheiterte trotz unterschiedlicher Ansätze aufgrund der Labilität der tertiären Hydroxyfunktion, was die Aufklärung der relativen und absoluten Konfiguration verhinderte. Des Weiteren konnte bisher, ohne einen totalsynthetischen Zugang zu 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**67**), die postulierte Konfiguration weder bestätigt noch widerlegt werden. Da sich diese beiden Vertreter im aliphatischen Rückgrat durch eine Hydroxygruppe (Abbildung 2.1, Grün hervorgehoben) von den anderen Sekundärmetaboliten dieser Familie absetzen, ist die biologische Aktivität dieser Strukturen von besonderem Interesse und könnte zur Definition einer Leitstruktur beitragen.

Aus diesen Gründen sollten synthetische Zugänge zu den Naturstoffen Oxacyclododecindion (**20**) und 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**67**) entwickelt werden. Spektroskopische Methoden und der Einsatz der Kristallstrukturanalyse könnten im Anschluss an die erfolgreiche Darstellung eine Aussage über die Konfiguration der Naturstoffe ermöglichen. Ein Vergleich der erhaltenen Konfigurationen aller natürlichen Vertreter könnte Hypothesen über den biosynthetischen Zusammenhang der Verbindungen zulassen (Abbildung 2.1). Die erhaltenen strukturellen und biologischen Daten sollten zudem mit den bisher bekannten Verbindungen der Oxacyclododecindione verglichen werden, um mögliche Eigenschaften und Trends in dieser Familie zu identifizieren.

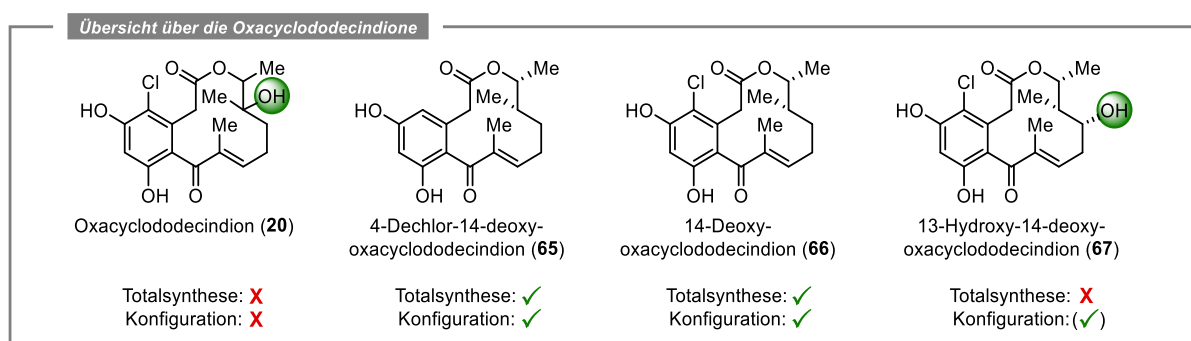
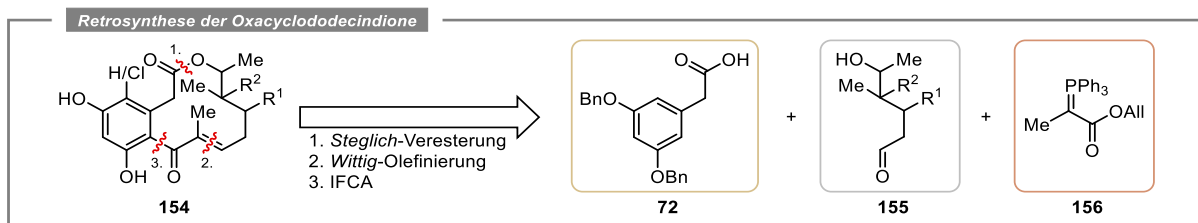


Abbildung 2.1: Strukturen der natürlichen Vertreter der Oxacyclododecindione. Durch die Totalsynthesen der Makrolactone (\pm)-**65** und (\pm)-**66** konnte deren Konfiguration aufgeklärt werden, wohingegen Oxacyclododecindion (**20**) und 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**67**) Zielstrukturen der aktuellen Arbeit darstellen und im Zuge der Totalsynthese auch die Aufklärung der Konfiguration erfolgen sollte. **✓** = abgeschlossen; **X** = Aufgabe dieser Arbeit; (**✓**) = postuliert.

Die Retrosynthese der Oxacyclododecindione **20** und **67** sollte basierend auf den Vorarbeiten von Ehrlich^[230], Tauber^[232] und Weber^[131] erfolgen. Dabei erwies sich die IFCA als einzige erfolgreiche Ringschlussmethode, weshalb diese in der hier vorliegenden Arbeit zum Einsatz kommen sollte. Durch die gezeigten retrosynthetischen Schnitte lässt sich das Grundgerüst der Oxacyclododecindione in die drei Bausteine der Phenyllessigsäure **72**, des sekundären Alkohols **155** und des Wittig-Ylids **156** zerlegen (Schema 2.1). Mittels einer *Steglich*-Veresterung von **72** und **155**, gefolgt von einer Wittig-Olefinierung mit **156** ist die Synthese eines Ringschluss-Vorläufers möglich, der in einer IFCA den gewünschten Makrozyklus **154** liefert. In Abhängigkeit der gewählten Methode und Zielstruktur sollte die C(sp³)-O Bindung in C-13 (R¹) oder C-14 (R²) bereits als Benzylether im Baustein **155** vorliegen oder erst im Anschluss an die IFCA durch die in Kapitel 1.4 beschriebenen Strategien eingeführt werden. Da die Synthesen der Phenyllessigsäure **72**^[211,229,282–284] und des Wittig-Ylids **156**^[131,285] literaturbekannt sind, sollten die totalsynthetischen Ansätze zu den Naturstoffen **20** und **67** mit der Synthese des Alkohol-Fragments **155** beginnen.



Schema 2.1: Die vereinfachte retrosynthetische Analyse des Oxacyclododecindion-Gerüsts führte zu den drei relevanten Bausteinen **72**, **155** und **156**. Diese sollten in einer *Steglich*-Veresterung (1. retrosynthetischer Schnitt), Wittig-Olefinierung (2. retrosynthetischer Schnitt) und IFCA (3. retrosynthetischer Schnitt) umgesetzt werden und das Grundgerüst darstellen.

Im Anschluss an die erfolgreiche Darstellung der Naturstoffe sollten die Zielstrukturen auf ihre biologischen Eigenschaften untersucht werden. Die erhaltenen Daten könnten anschließend Positionen innerhalb der Makrolacton-Struktur identifizieren, die sich für eine nachfolgende Alkin-Funktionalisierung eignen und somit für die biologischen Target-Identifizierung genutzt werden können. Zudem sollten abschließend synthetische Ansätze zu diesen Alkin-funktionalisierten Derivaten erprobt werden.

3 Ergebnisse und Diskussion

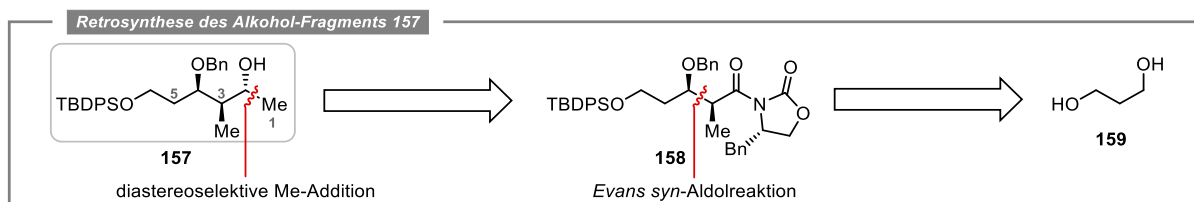
Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit sind in vier Kapitel gegliedert. Die ersten beiden Kapitel befassen sich mit der Totalsynthese von 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**67**, Kapitel 3.1) und Oxacyclododecindion (**20**, Kapitel 3.2). Anschließend werden die von der Arbeitsgruppe *Erkel* generierten biologischen Daten der hier dargestellten Verbindungen eingeordnet und diskutiert (Kapitel 3.3). Zum Abschluss werden erste Ansätze zur Synthese eines Alkin-funktionalisierten Makrolactons für die Target-Identifizierung behandelt (Kapitel 3.4).

3.1 Totalsynthese von 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion

3.1.1 Synthese der Triol-Fragmente **157** und **171**

Startpunkt der Totalsynthese des Naturstoffs 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion stellte die von *Shang* und *Lin et al.* postulierte Struktur **67** dar. Auf Basis der *Mosher*-Methode^[286] und einem Abgleich von experimentellen und theoretischen ECD-Spektren^[287] wurde eine (13*R*,14*S*,15*R*)-Konfiguration des Naturstoffs angenommen. Da sich das Makrolacton **67** retrosynthetisch in drei Bausteine zerlegen lässt (vgl. Schema 2.1) und davon nur das spätere aliphatische Rückgrat unbekannt war, sollte zuerst die stereoselektive Darstellung des Triol-Fragments **157** erfolgen.

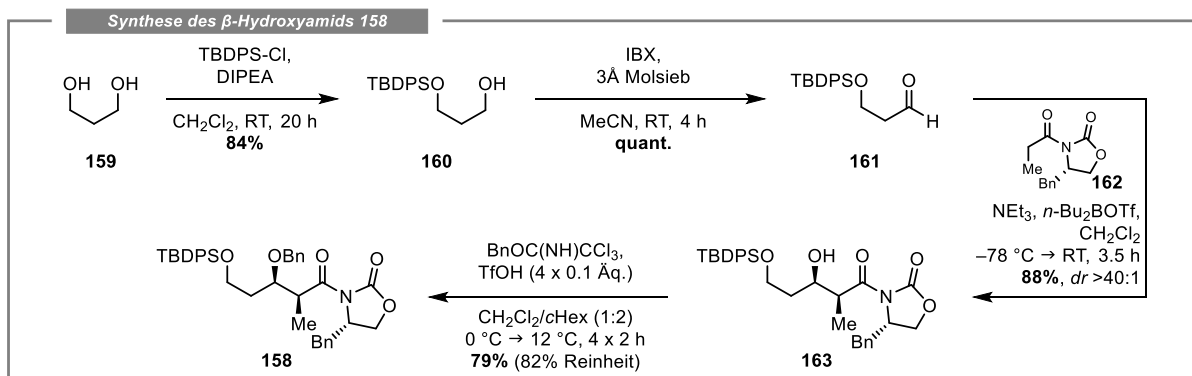
Ausgehend von 1,3-Propandiol (**159**) lässt sich ein Aldehyd synthetisieren, der in einer *Evans syn*-Aldolreaktion zur gewünschten α -Methyl- β -Hydroxyverbindung **158** umgesetzt werden sollte. Im Anschluss an die Einführung der ersten beiden Stereozentren wäre eine reduktive Spaltung des *Evans*-Auxiliars möglich. Der erhaltene Alkohol könnte oxidiert werden und nach der anschließenden diastereoselektiven Methyl-Addition das gewünschte Triol-Fragment **157** liefern (Schema 3.1). Die Verwendung einer orthogonalen Schutzgruppenstrategie sollte zudem die selektive Freisetzung der drei Hydroxyfunktionen (C-2, C-4, C-6) ermöglichen. Es wurde im ersten Schritt eine Veresterung des C-2 Alkohols mit der Phenylelessigsäure **72** beabsichtigt, bevor der C-6 Alkohol selektiv deblockiert und nach einer Oxidation mit dem *Wittig*-Ylid **156** zur Reaktion gebracht werden kann. Abschließend sollte die Deblockierung des C-4 Alkohols zusammen mit den phenolischen Schutzgruppen erfolgen.



Schema 3.1: Retrosynthetische Analyse des Triol-Fragments **157** zur Synthese des von *Shang* und *Lin et al.* postulierten Naturstoffs **67**.^[189] Der stereoselektive Aufbau der C₆-Kette sollte über die Schlüsselschritt der *Evans syn*-Aldolreaktion und Methyl-Addition erfolgen.

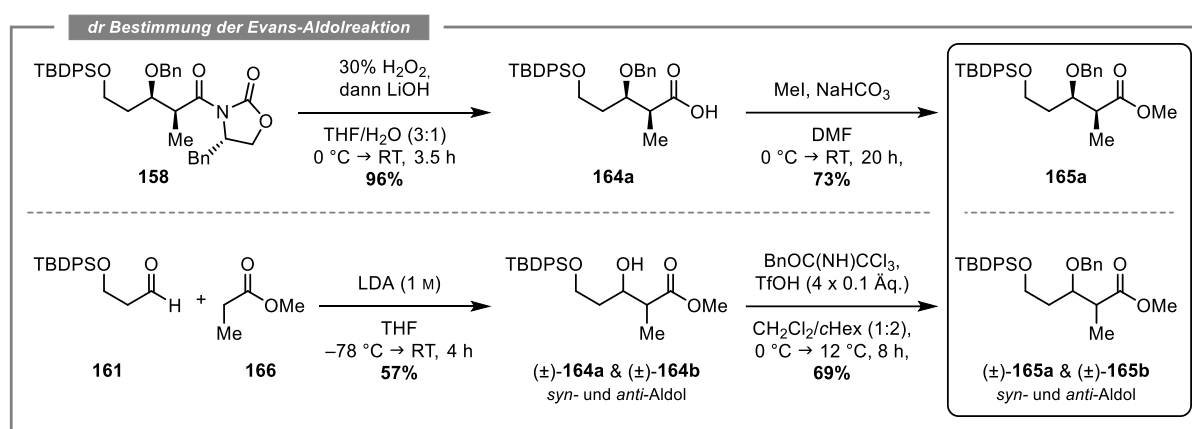
Entsprechend einer Vorschrift von *White et al.* konnte 1,3-Propandiol (**159**) mit TBDPS-Cl in 84% Ausbeute zum *tert*-Butyldiphenylsilylether **160** umgesetzt werden (Schema 3.2).^[288] Der erhaltene

primäre Alkohol **160** wurde, wie von *Pannecoucke et al.* beschrieben, im nächsten Schritt in Ethylacetat (EtOAc) gelöst und in der Siedehitze mit 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) umgesetzt.^[289] Unter diesen Bedingungen zeigte sich eine Weiteroxidation des Aldehyds **161** zur Carbonsäure, sodass der Aldehyd nur in geringen Mengen isoliert werden konnte. Mit dem Wechsel des Lösungsmittels zu trockenem Acetonitril (MeCN), der Verwendung von 3 Å Molsieb zum Abfangen von H₂O-Spuren und einer Temperaturerniedrigung konnte die Weiteroxidation verhindert werden und der gewünschte Aldehyd **160** wurde in quantitativer Ausbeute erhalten (Schema 3.2). Hinsichtlich der Aufarbeitung ist zu erwähnen, dass in Gegenwart von nicht umgesetztem IBX das Lösungsmittel bei Raumtemperatur entfernt werden muss, da bei erhöhten Temperaturen (Wasserbad >40 °C) ebenfalls eine Weiteroxidation zur Carbonsäure beobachtet wurde. Die Stereozentren in den späteren C-3 und C-4 Positionen wurden anschließend unter klassischen Bedingungen der *Evans syn*-Aldolreaktion aufgebaut. In Anlehnung an eine Methode von *Maier et al.*^[290] und unter der Verwendung des *Evans*-Auxiliars **162** konnte der sekundäre Alkohol **163** in einer Ausbeute von 88% isoliert werden (Schema 3.2). Um das Schlüsselintermediat **158** für die Synthese des Triol-Fragments **157** zu erhalten und die Diastereoselektivität der *Evans*-Aldolreaktion zu bestimmen, sollte die Einführung der Benzyl-Schutzgruppe in den sekundären Alkohols **163** erfolgen. *Williams et al.* führten eine solche Benzyl-Blockierung der β -Hydroxyfunktion an einem ähnlichen System durch und erreichten mit Benzylbromid und Silber(I)-oxid eine Ausbeute von 95%.^[291] Im Fall des sekundären Alkohols **163** konnte hingegen nur eine Ausbeute von 5% erreicht werden. Auch eine Deprotonierung mit Natriumhydrid und die anschließende Zugabe von Benzylbromid sowie Tetrabutylammoniumiodid, nach einem Protokoll von *Sarabia et al.*, resultierten lediglich in einem nicht-identifizierbaren Nebenprodukt.^[292] Mögliche Nebenreaktionen unter diesen basischen Bedingungen sind die nukleophile Ringöffnung des *Evans*-Auxiliars durch das *in situ* gebildete Alkoholat oder eine 1,3-*O*-Silylwanderung. Aus diesen Gründen wurde eine alternative Methode zur Einführung der Benzyl-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen getestet. Nach einer Vorschrift von *Guindon et al.* konnte die Benzyl-Schutzgruppe mit Benzyl-2,2,2-Trichloracetimidat und katalytischen Mengen Trifluormethansulfonsäure (TfOH) eingeführt werden.^[293] Da die Reinheit des erhaltenen Produkts **158** unter diesen Bedingungen stark variierte und eine Abtrennung der gebildeten Nebenprodukte nicht möglich war, wurden die Reaktionsbedingungen optimiert. Die Zugabe von TfOH (0.1 Äq) in Kombination mit einer Temperaturerhöhung von 0 °C auf 12 °C innerhalb von 2 h wurde als optimale Bedingung identifiziert. Nach viermaliger Wiederholung dieses Zyklus konnte eine maximale Ausbeute des Benzylethers **158** von 79% bei einer Reinheit von 82% erreicht werden (Schema 3.2).



Schema 3.2: Synthese des Benzyl-blockierten β -Hydroxyamids **158** über eine *Evans syn*-Aldolreaktion, ausgehend von dem Diol **159**.

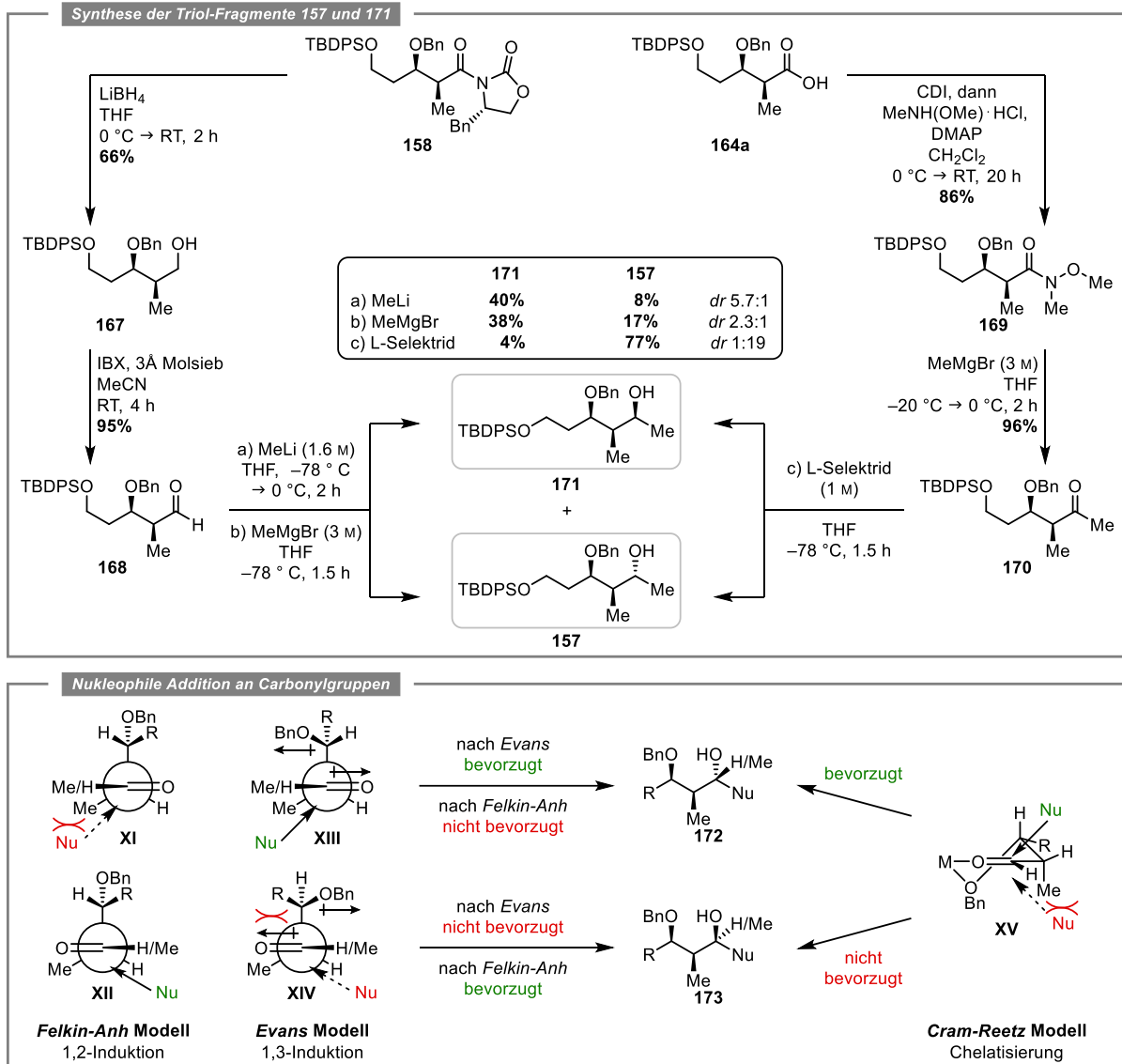
Bei Temperaturen über 12 °C trat eine erhöhte Bildung von Nebenprodukten auf, deren Identifizierung nicht gelungen ist. Da die absolute Stereochemie der durchgeführten *Evans*-Aldolreaktion durch die Enantiomerenreinheit (99% (HPLC))^[294] des kommerziell erworbenen Auxiliars **162** bestimmt wurde,^[295] sollte lediglich die Diastereoselektivität der Reaktion über den Vergleich des hergestellten *syn*-Aldols **165a** mit einer Mischung aus (\pm)-*syn*-**165a** und (\pm)-*anti*-Aldol **165b** ermittelt werden. Dafür wurde das *Evans*-Auxiliar nach *Maier et al.*^[290] mit Lithiumhydroperoxid abgespalten und die erhaltene Säure **164a** mittels Methyljodid und Natriumhydrogencarbonat in DMF zum Methylester **165a** umgesetzt (Schema 3.3 oben).^[296] Die als Referenz genutzte Diastereomerenmischung des Methylesters (\pm)-**165a/b** wurde nach einer Aldoladdition von Methylpropionat **166** mit dem zuvor hergestellten Aldehyd **161** und der anschließenden Benzyl-Blockierung über zwei Stufen erhalten (Schema 3.3 unten).^[293,297] Ein Vergleich der ¹H-NMR Spektren des *syn*-Aldols **165a** und der Mischung aus (\pm)-*syn*-**165a** und (\pm)-*anti*-Aldol **165b** lieferte ein Diastereomerenverhältnis (*dr*) von >40:1.



Schema 3.3: Synthese des Methylesters **165a** und der Referenz (\pm)-**165a/b** für die Bestimmung der Diastereoselektivität in der durchgeführten *Evans*-Aldolreaktion. Die Angabe (\pm)-**a** & (\pm)-**b** verdeutlicht, dass eine Diastereomerenmischung erhalten wurde.

Für die Synthese des Triol-Fragments **157** wurde das Oxazolidinon **158** nach einer modifizierten Vorschrift von *Williams et al.* in den primären Alkohol **167** überführt.^[291] Unter den zuvor optimierten Bedingungen der IBX-Oxidation konnte anschließend der Aldehyd **168** erhalten werden, welcher als Ausgangssubstanz in einer diastereoselektiven Methyl-Addition getestet wurde (Schema 3.4). Der stereochemische Verlauf einer solchen Addition an eine Carbonylverbindung mit α -Stereozenrum kann im Allgemeinen über das *Felkin-Anh* Modell beschrieben werden.^[298] Im Fall des Aldehyds **168** richtet sich der große Rest orthogonal zur Carbonyl-Funktionalität aus. Der Angriff des Nucleophils erfolgt nicht, wie zunächst von *Felkin* vermutet, senkrecht zum Carbonyl, sondern unter einem Winkel von etwa 107 ° (*Bürgi-Dunitz*-Trajektorie^[299,300]) zum Carbonyl auf das π^* -Orbital und antiperiplanar zum antibindenden Akzeptororbital des großen Rests. Daraus lassen sich zwei verschiedene Konformere formulieren, die den Angriff des Nucleophils über die Methylgruppe (**XI**) oder über das H-Atom (**XII**) ermöglichen (Schema 3.4 links unten).^[301–304] Da ein Angriff über die sterisch weniger gehinderte Seite favorisiert wird, erfolgt die Annäherung des Nucleophils über das H-Atom (**XII**). Zusätzlich wird der obere Halbraum durch den großen Rest abgeschirmt, weshalb ein Angriff über diese Trajektorie nicht bevorzugt ist und nach diesem Modell hauptsächlich das *Felkin*-Produkt **173** erhalten wird. Neben der in diesem Kontext behandelten 1,2-*asymmetrischen* Induktion muss bei dem eingesetzten Startmaterial **168** auch die 1,3-*asymmetrische* Induktion durch das Stereozenrum in β -Position beachtet werden. Angelehnt an das *Felkin-Anh* Modell untersuchten *Evans et al.* den Einfluss des β -Stereozentrums auf die Stereoselektivität einer nucleophilen Addition an

Aldehyde.^[305,306] In dem daraus resultierenden Modell **XII** orientiert sich die polare Gruppe des β -Stereozentrums (hier OBn) *anti* zur Carbonylgruppe, um die Dipol-Wechselwirkungen zu reduzieren. Gleichzeitig befindet sich der Substituent R in einer *anti*-Anordnung zur C–H Bindung des Aldehyds, um die sterische Wechselwirkung zu minimieren. Erfolgt der Angriff des Nucleophils über die *Bürgi-Dunitz*-Trajektorie, liefert das *Evans*-Modell ausgehend von *syn*-substituierten Aldehyden bevorzugt das *anti-Felkin* Produkt **172**, was im Gegensatz zum *Felkin-Anh* Modell steht. Der im *Felkin-Anh* Modell bevorzugte Angriff über das H-Atom **XIV** ist durch die sterische Repulsion zwischen dem Substituenten R und der Carbonyl-Funktionalität benachteiligt (Schema 3.4 links unten). Diese Diskrepanz erschwert die Vorhersage der Stereoselektivität einer nukleophilen Addition an α,β -substituierte Carbonylverbindungen mit einer *syn*-Anordnung, die deshalb stark von den verwendeten Aldehyden, Nucleophilen sowie dem Lösungsmittel abhängig ist.^[305]



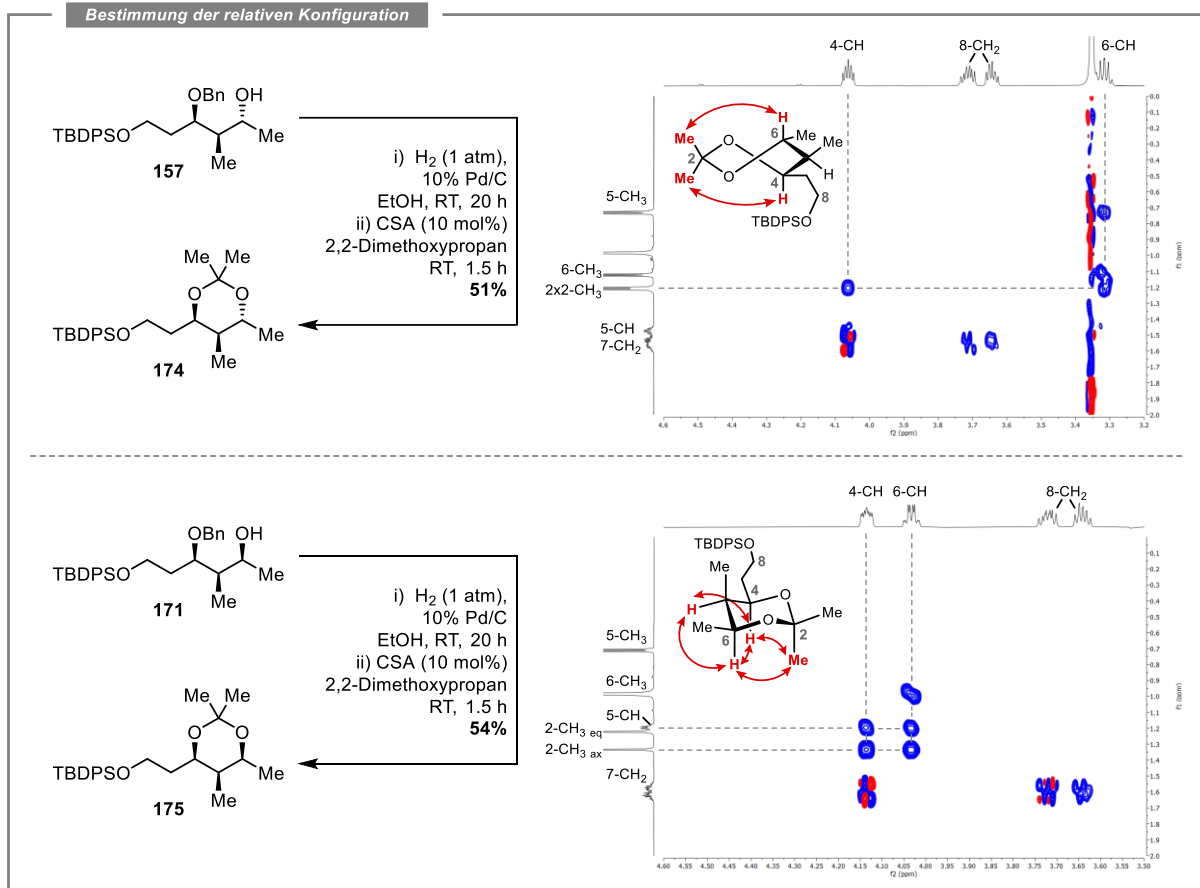
Schema 3.4: Ausgehend von Oxazolidinon **158** und Carbonsäure **164a** erfolgte die Synthese des gewünschten **157** und unerwünschten Triols **171** über unterschiedliche Routen. Die angegebenen Ausbeuten im Schlüsselschritt der nukleophilen Addition an die Carbonylverbindungen **168** und **170** wurden nach säulenchromatographischer Trennung ermittelt, wobei *dr* das Verhältnis der beiden isolierten Stereoisomere **157** und **171** angibt (oben). Mechanistische Betrachtung der nukleophilen Addition an Carbonylgruppen auf Basis der Modelle von *Felkin-Anh*, *Evans* (links unten) und *Cram-Reetz* (rechts unten).

Zur Bestimmung der vorherrschenden Effekte (1,2- vs. 1,3-Stereoiduktion) wurde zunächst die Reaktion des Aldehyds **168** mit MeLi untersucht. Die säulenchromatographische Trennung der erhaltenen Alkohole **157** und **171** lieferte ein Diastereomerenverhältnis von 5.7:1 zugunsten des unerwünschten *Felkin* Produkts **171**, was hauptsächlich auf eine 1,2-Stereoiduktion schließen lässt (Schema 3.4). Da eine Ausbeute von 8% des gewünschten Diastereomers **157** für die stereoselektive Synthese Makrolactons **67** unzureichend war, wurde im nächsten Schritt die Verwendung von MeMgBr untersucht. Durch eine gezielte Chelatisierung des Carbonyl-Sauerstoffs und des Benzylethers sollte nach dem *Cram-Reetz* Modell während der Reaktion eine 6-gliedrige, zyklische Vorzugskonformation **XV** durchlaufen werden, sodass bevorzugt das 1,3-*anti*-Diastereomer **172** erhalten wird (Schema 3.4 rechts unten).^[298,305,306] Die Reaktion lieferte ein leicht verbessertes Diastereomerenverhältnis von 2.3:1 zugunsten des 1,3-*syn*-Diastereomers **171**. Dieses Ergebnis wurde darauf zurückgeführt, dass die Chelatisierung durch Mg²⁺ nicht stark genug ist, wodurch sich ein Gleichgewicht zwischen Chelat-kontrollierter und *Felkin*-kontrollierter Konformation einstellte. Eine Möglichkeit, die Diastereoselektivität in Richtung des 1,3-*anti*-Isomers **157** zu verschieben, könnte die zusätzliche Verwendung von besseren *Lewis*-Säuren wie TiCl₄ und Me₂AlCl oder stärker koordinierenden Reagenzien wie MeTiCl₃ darstellen.^[305,306] Dieser Ansatz wurde jedoch nicht weiterverfolgt, da ein alternativer, parallel entwickelter Weg vielversprechender erschien.

Anstelle der Methyl-Addition an einen Aldehyd wurde eine Hydrid-Addition an ein Methylketon angestrebt. Unter der Annahme eines ähnlichen Reaktionspfades, führt diese Änderung zu einer inversen Anordnung der Substituenten im Produkt und anstelle des unerwünschten 1,3-*syn*-Diols **171** sollte das gewünschte 1,3-*anti*-Diol **157** erhalten werden. Ausgehend von der Carbonsäure **164a** konnte in Anlehnung an eine Vorschrift von *Marco et al.* das *Weinreb*-Amid **169** erhalten werden, welches anschließend mit MeMgBr in das Methylketon **170** überführt wurde (Schema 3.4 rechts oben).^[307] In der nachfolgenden Hydrid-Addition mit L-Selektrid wurde ein Diastereomerenverhältnis von 19:1 zugunsten des 1,3-*anti*-Diols **157** erreicht.^[308] Durch säulenchromatographische Reinigung konnte dieses Verhältnis auf >99:1 (bestimmt durch ¹H-NMR Spektroskopie) erhöht werden, wodurch das gewünschte Triol-Fragment **157** mit einer Ausbeute von 77% für die Synthese des Makrolactons **67** zur Verfügung stand (Schema 3.4 oben). Die erreichte Diastereoselektivität wurde auf den sterischen Anspruch des L-Selektrids zurückgeführt, da der Angriff über das H-Atom (1,2-Induktion nach dem *Felkin-Anh* Modell **XII**; Schema 3.4) gegenüber der größeren Methylgruppe (1,3-Induktion nach dem *Evans* Modell **XI**; Schema 3.4) bevorzugt ist und somit das 1,3-*anti*-Diol **157** ausgebildet wird.

Obwohl die beschriebenen Modelle zur Stereoselektivität (Schema 3.4 unten) eine Aussage über die erhaltene relative Konfiguration erlauben, sollte zusätzlich ein spektroskopischer Beweis erfolgen. Dafür wurden zunächst parallel die Benzyl-Schutzgruppen der Diastereomere **157** und **171** hydrogenolytisch entfernt und im Anschluss mit 2,2-Dimethoxypropan die Acetonide **174** und **175** ausgebildet (Schema 3.5 links).^[309] Nach den Arbeiten von *Frejd et al.*^[309] und *Evans et al.*^[310] besitzen *syn*- und *anti*-Acetonide charakteristische ¹³C-NMR-Verschiebungen, die eine Aussage über die relative Konfiguration der Acetonide zulassen. Das Acetonid **174** zeigte eine ¹³C-Verschiebung der beiden H₃-2 Gruppen von 24.0 ppm und 24.8 ppm sowie 99.8 ppm für das quartäre Kohlenstoffatom C_q-2. Zusätzlich konnten im NOESY-Spektrum Kreuzsignale zwischen H-4 und H₃-2 sowie zwischen H-6 und H₃-2 erfasst werden, die auf eine *twist-boat* Konformation des Ringsystems hinweisen (Schema 3.5 rechts oben). Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit den Literaturdaten für 1,3-*anti*-Acetonide und belegen damit eindeutig die Identität des Diastereomers **157**. Für das Acetonid **175** wurde eine ¹³C-NMR-Verschiebung der beiden CH₃-2 Gruppen von 19.7 ppm und 30.0 ppm sowie 98.2 ppm für das

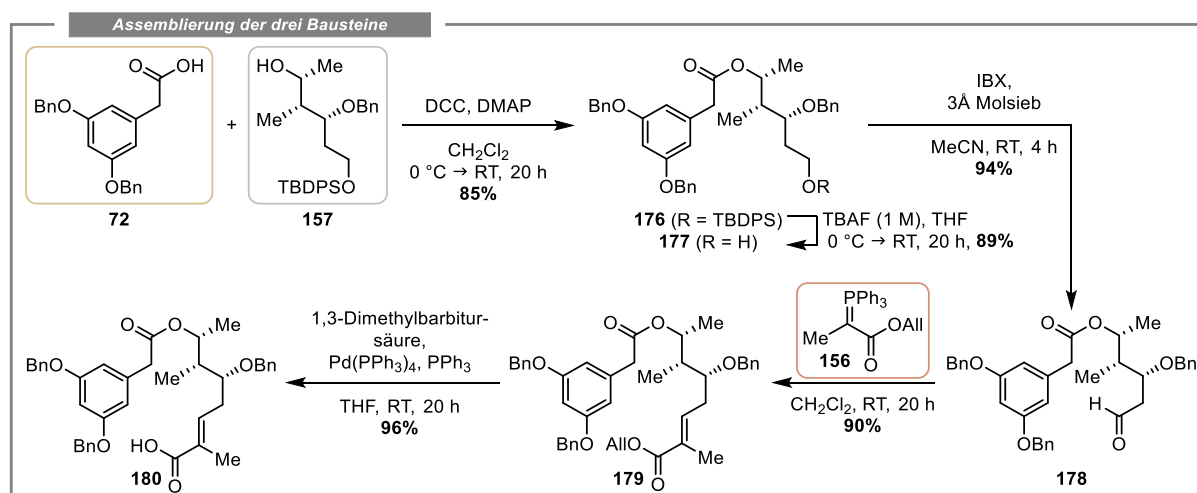
quartäre Kohlenstoffatom C_q-2 erhalten. Die Signalseparation ($\Delta\delta = 10.3$ ppm) der beiden CH₃-2 Gruppen, bedingt durch ihre unterschiedliche axiale und äquatoriale Ausrichtung, deutet auf eine Sesselkonformation hin, die auch durch NOE-Kontakte der axialen Gruppe mit CH-4 und CH-6 bestätigt wird. Weitere NOE-Kontakte zwischen CH-5 und CH-4 sowie CH-5 und CH-6 belegen zusätzlich die Sesselkonformation des 1,3-syn-Acetonids **175** und bestätigen damit die Identität des Diastereomers **171**.



Schema 3.5: Bestimmung der relativen Konfiguration der erhaltenen Diastereomere **157** und **171** über die Synthese der Acetonide **174** und **175**. Die spektroskopische Analyse der erhaltenen Acetonide **174** und **175** lieferte Aussagen über die Konformation des Ringsystems und damit über die relative Konfiguration der 1,3-Diole. $\leftarrow \rightarrow$ = NOE-Kontakt.

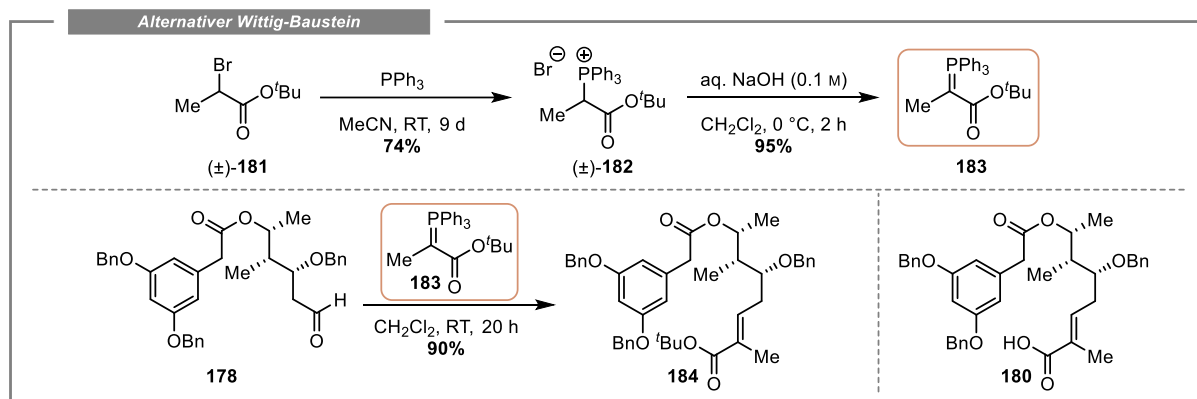
3.1.2 Synthese von (13R,14S,15R)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (67)

Mit dem vorliegenden Triol-System **157** konnte der zweite Teil der Synthese des Makrolactons **67** eingeleitet werden. Die *Steglich*-Veresterung (erster retrosynthetischer Schnitt) des sekundären Alkohols **157** mit 3,5-Bis(benzyloxy)phenyllessigsäure (**72**), welche nach einer literaturbekannten Vorschrift in fünf Stufen erhalten wurde,^[211,229,282–284] lieferte den Ester **176** in einer Ausbeute von 85%.^[131] Dieser konnte durch TBAF-vermittelte Desilylierung^[311] und IBX-Oxidation in zwei Stufen und einer Ausbeute von 84% in den Aldehyd **178** umgesetzt werden. Nachdem das Phosphor-Ylid **156** in einer dreistufigen literaturbekannten Sequenz erhalten wurde,^[312] erfolgte die anschließende *Wittig*-Olefinierung (zweiter retrosynthetischer Schnitt) mit dem Aldehyd **178**, um den Allylester **179** darzustellen. Unter den etablierten Bedingungen der Forschungsgruppen *Opatz*^[131,229] und *Kunz*^[211] konnte der Ester **179** in einer Pd-katalysierten Allyl-Deblockierung in den IFCA-Vorläufer **180** umgesetzt werden (Schema 3.6).



Schema 3.6: Kombination der drei Bausteine **72**, **157** und **156** in einer *Steglich*-Veresterung und *Wittig*-Olefinierung zur Synthese des IFCA-Vorläufers **180**.

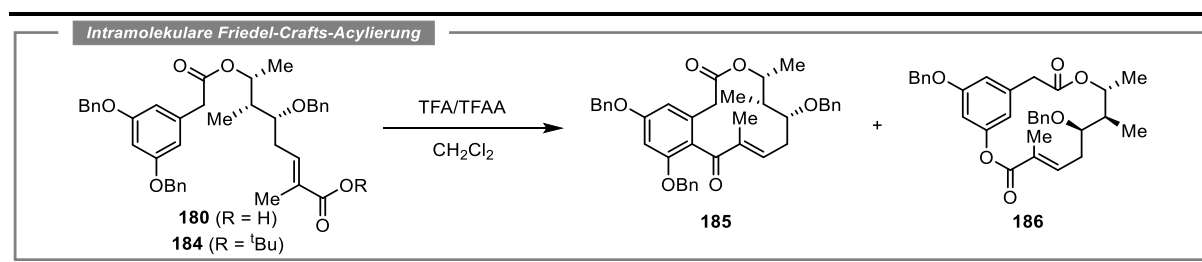
Zusätzlich zur freien Säure **180** sollte in Anlehnung an die asymmetrische Synthese der Makrolactone **65** und **66** durch *Jiang* und *Chen et al.*^[191] auch der *tert*-Butylester **184** in einer IFCA getestet werden. Im Vergleich zum Allylester **180** bietet der *tert*-Butylester **184** den Vorteil, dass die sauren Bedingungen der IFCA zu einer *in situ* Deblockierung führen und dieser ohne eine vorherige Deblockierung direkt im Ringschluss eingesetzt werden kann. Der *Wittig*-Bausteins **183** für den zusätzlichen IFCA-Vorläufer **184** wurde nach einer literaturbekannten zweistufigen Sequenz hergestellt. Beginnend bei einer nukleophilen Substitution von Triphenylphosphin und 2-Brompropansäure-*tert*-butylester (\pm)-**181** konnte das Phosphoniumsalz (\pm)-**182** isoliert werden, welches nach Deprotonierung mit wässriger Natriumhydroxid-Lösung in den Ylid-Baustein **183** überführt wurde. Im Vergleich zur Literatur konnte die Gesamtausbeute über beide Stufen durch eine verlängerte Reaktionszeit und eine modifizierte Aufarbeitung im ersten Schritt von 28% auf 70% angehoben werden. Die nachfolgende *Wittig*-Olefinierung lieferte in Analogie zur vorherigen Reaktion eine Ausbeute von 90%, sodass die Carbonsäure **180** und der *tert*-Butylester **184** für den Schlüsselschritt der IFCA zur Verfügung standen (Schema 3.7).



Schema 3.7: Synthese des Wittig-Ylids **183** zur Darstellung des *tert*-Butylesters **184** als alternativer Vorläufer in einer IFCA.

Da die IFCA zum Aufbau des 12-gliedrigen Makrozyklus zu den herausforderndsten Stufen in der Totalsynthese der Oxacyclododecindione zählt, sollten zuerst literaturbekannte Bedingungen der IFCA angewendet werden.^[131,229] Dafür wurde die Carbonsäure **180** in Gegenwart von TFA und TFAA bei $-8\text{ }^\circ\text{C}$ für 2 d stehen gelassen (Tabelle 3.1, Eintrag 1). Eine Verlängerung der Reaktionszeit um 1 d führte zu einer Erhöhung der Ausbeute von 25% (Eintrag 1) auf 40% (Eintrag 2). Zusätzlich zur mäßigen Ausbeute konnte eine Reihe von nicht identifizierbaren Nebenprodukten erfasst werden, weswegen die Menge an TFA und TFAA halbiert und gleichzeitig die Reaktionszeit auf 4 d verlängert wurde. Zudem erfolgte eine schrittweise Erwärmung der Reaktion nach 1 d auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ und danach auf Raumtemperatur, was eine Ausbeute von 52% lieferte (Eintrag 3). Längere Reaktionszeiten unter diesen Bedingungen führten zu einem Anstieg der Nebenprodukte bei einer gleichzeitigen Abnahme des Produkts. Weder die stufenweise Zugabe von TFA über 7 d (Eintrag 4), noch der TFA-Verzicht (Eintrag 5) unter dem zuvor etablierten Aufwärmprotokoll resultierten in einer Ausbeutesteigerung. Mit einem Wechsel zum *tert*-Butylester **184** konnte innerhalb von 3 d eine Ausbeute von 48% erreicht werden (Eintrag 6).

Tabelle 3.1: Optimierung der intramolekularen *Friedel-Crafts*-Acylierung der Carbonsäure **180** und des Esters **184**.

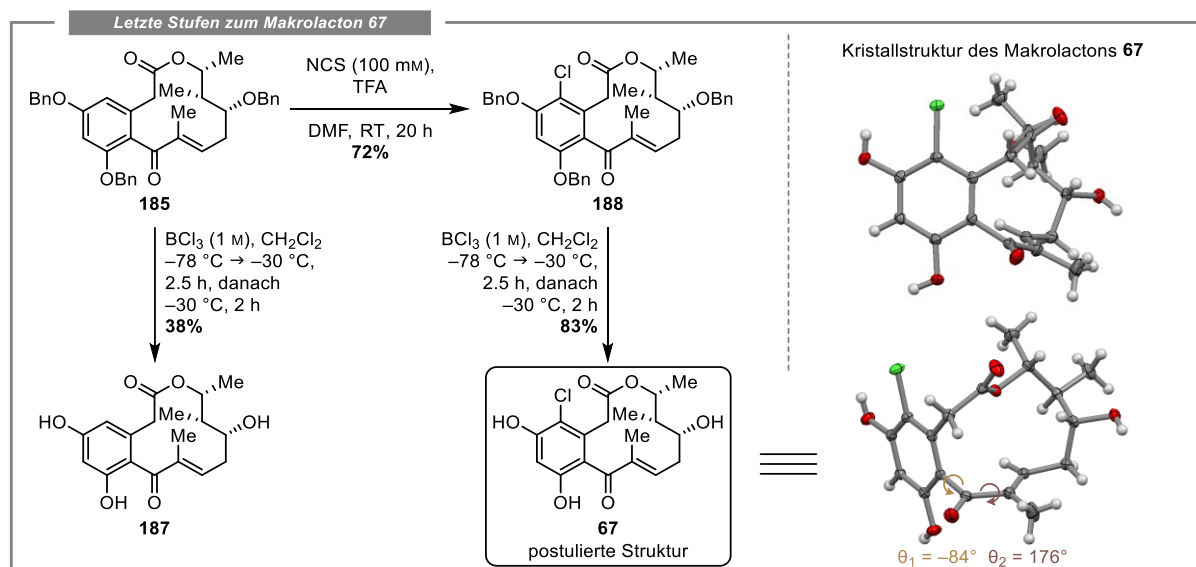


Eintrag ^a	R	TFA [μM]	TFAA [μM]	Ratio (v/v)	T [$^\circ\text{C}$]	t [d]	Ausbeute von 185 [%]
1	H	882	253	2/1	$-8\text{ }^\circ\text{C}$	2	25 ^b
2	H	824	236	2/1	$-8\text{ }^\circ\text{C}$	3	40 ^b
3	H	418	1118	2/1	$-8\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$	4	52 ^b
4	H	68.0/Tag	231	-	$-8\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$	7	32 ^b
5	H	-	231	-	$-8\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$	7	3 ^c
6	^t Bu	424	119	2/1	$-8\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$	3	48 ^b
7	^t Bu	406	114	2/1	$-8\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$	4	63 ^b

^aAlle Reaktionen wurde bei einer Substratkonzentration von 0.68 mM durchgeführt. ^bAusbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung (fcc). ^cBestimmt durch UV-DAD-Detektion (254 nm) mit einem *Agilent Technologies 1260 Infinity II* System.

Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 4 d lieferte in Analogie zum Allylester **180** (Eintrag 3) auch im Fall des *tert*-Butylester **184** die beste Ausbeute (Eintrag 7). Mit 63% konnte diese nochmals um 9% gesteigert und damit das beste Ergebnis in den gezeigten Optimierungsstudien erhalten werden (Tabelle 3.1). Eine weitere Verlängerung der Reaktionszeit führte auch hier zu einer Produktabnahme bei einer gleichzeitigen Zunahme der Nebenprodukte. Eines dieser Nebenprodukte **186** konnte in einer Ausbeute von 6% (Eintrag 7) isoliert und charakterisiert werden. Die Entstehung des 14-gliedrigen Makrolactons **186** durch eine säurekatalysierte Debenzylierung und anschließende Veresterung verdeutlicht die erhöhte Labilität von *O*-Benzylethern unter den genutzten sauren IFCA-Bedingungen.^[313] Die Möglichkeit einer TFA-vermittelten Debenzylierung besteht neben den azyklischen Verbindungen **180** und **184** auch im Fall des gebildeten Makrolactons **185**. In Studien von *Fletcher* und *Gunning et al.* wurde die Anwesenheit einer Acyl-Funktionalität in *ortho*-substituierten Phenolen ausgenutzt, um über Proton-Chelatisierung eine säurekatalysierte Debenzylierung zu erreichen.^[314] Da dieses Strukturmotiv auch in den Makrolactonen des Oxacyclododecindion-Typs wiederzufinden ist, wenngleich das Enon nicht komplanar zur Resorcinol-Einheit steht, ist auch hier eine Proton-Chelatisierung denkbar, die eine erhöhte Labilität der Benzyl-Schutzgruppe herbeiführt. Diese Faktoren könnten zur beobachtete Nebenproduktbildung beitragen und gleichzeitig die Produktabnahme bei längeren Reaktionszeiten (>4 d) erklären.

Um die stereoselektive Synthese des postulierten Makrolactons **67** abzuschließen, wurden im nächsten Schritt die Benzyl-Schutzgruppen nach einem modifizierten Verfahren von *Weber* mit BCl_3 gespalten.^[131] Da die erhöhte Polarität der erhaltenen Verbindung **187** die Isolation erschwerte und eine Ausbeute von nur 38% erreicht werden konnte, sollten die letzten beiden Stufen invertiert werden. Die NCS-vermittelte elektrophile aromatische Chlorierung und anschließende Benzyl-Deblockierung mit BCl_3 lieferte (13*R*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**67**) über zwei Stufen in einer Ausbeute von 60% (Schema 3.8 links).^[131] Ausgehend von 1,3-Propandiol (**159**) konnte die Zielverbindung **67** in einer stereoselektiven Synthese mit einer Gesamtausbeute von 9% über fünfzehn lineare Stufen erhalten werden und stand somit für die biologische Evaluierung zur Verfügung (Kapitel 3.3).



Schema 3.8: Synthese der postulierten Struktur **67** des 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindions über eine elektrophile aromatische Chlorierung und Benzyl-Deblockierung. Zusätzlich ist die erhaltene Kristallstruktur (ORTEP-Ellipsoide, 50% Wahrscheinlichkeit) der Zielverbindung **67** gezeigt. \curvearrowright = Torsionswinkel.

Im Anschluss an die erfolgreiche Synthese konnte eine Kristallstruktur (*Flack*-Parameter $-0.02(2)$, vgl. Tabelle 7.5) des synthetischen Makrolactons **67** erhalten werden, womit die relative und absolute Konfiguration bestätigt wurde (Schema 3.8). Im Einklang mit den zuvor veröffentlichten Kristallstrukturen der Oxacyclododecindion-Familie^[161,195] zeigt die Kristallstruktur von (13*R*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**67**) die übergeordnete L-förmige Konformation mit einer (*Z*)-Konfiguration des Esters. Auch die nahezu senkrechte Anordnung ($\Theta_1 = -84^\circ$) der leicht verdrillten Enon-Funktionalität ($\Theta_2 = 176^\circ$) zum Aromaten findet sich als charakteristisches Merkmal der Oxacyclododecindione in der vorliegenden Kristallstruktur wieder (Schema 3.8 rechts).

Zusätzlich zur spektroskopischen Charakterisierung der Zielstruktur **67** offenbarte ein Vergleich der erhaltenen Daten zwischen synthetischem Makrolacton **67** und dem von *Shang* und *Lin et al.*^[189] isolierten Naturstoff signifikante Abweichungen. Anhand der publizierten spektroskopischen Daten wurde vermutet, dass der Naturstoff der Oxacyclododecindion-Familie zuzuordnen ist, jedoch eine abweichende Konfiguration im aliphatischen Rückgrat aufweist. Diese Annahme stützte sich auf einen Vergleich der ^1H - und ^{13}C -Spektren (Tabelle 7.1), bei dem insbesondere die Diskrepanz der Protonenverschiebungen des aliphatischen Rückgrates in der Region zwischen H-13–H-15 auffällig war. Des Weiteren zeigt die isolierte Verbindung eine Kopplungskonstante von 4.8 Hz zwischen H-14 und H-15, was im Gegensatz zu den bis dahin beschriebenen Makrolactonen mit einer *erythro*-Anordnung der Methylgruppen stand, welche Kopplungskonstanten im Bereich von 8.5 Hz bis 9.6 Hz aufweisen.^[131,190] Die beobachteten NOE-Kontakte der synthetischen Verbindung **67** repräsentieren zudem die Kristallstruktur, was auf eine ähnliche Konformation in Lösung hindeutet (Abbildung 3.1 links). Besonders auffällig ist hierbei der dreieckige NOE-Kontakt zwischen H-11, H₂-12_B und H-14, der sowohl die übergeordnete L-förmige Struktur und *erythro*-Anordnung als auch ein spezifisches Merkmal bisheriger natürlicher Oxacyclododecindione (vgl. **65** und **66**)^[190] darstellt. Diese Kontakte konnten in den Spektren des isolierten Naturstoffs nicht beobachtet werden, wohingegen atypische NOE-Kontakte zwischen H₂-12–H₃-14 und H-13–H₃-15 auffällig waren und einen Hinweis auf die tatsächliche Konfiguration des Naturstoffs geben (Abbildung 3.1 rechts).^[189]

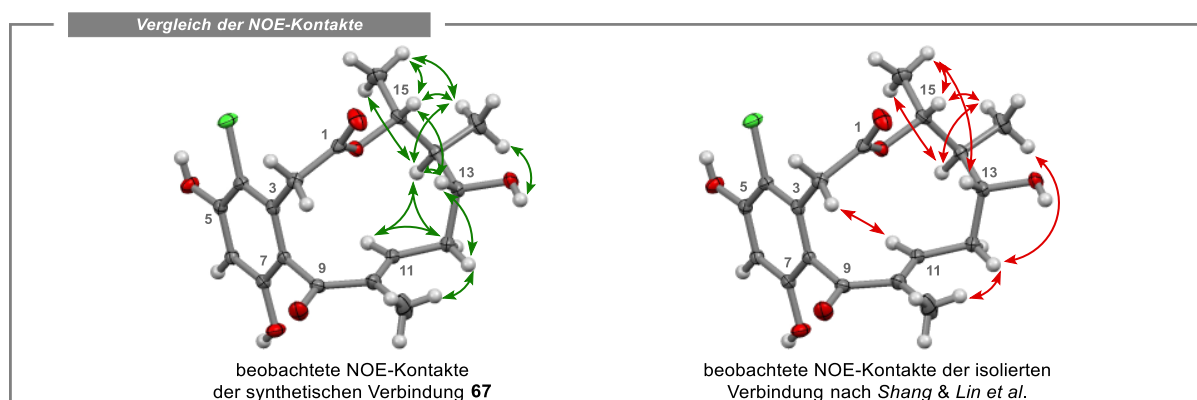


Abbildung 3.1: Anhand der erhaltenen Kristallstruktur (ORTEP-Ellipsoide, 50% Wahrscheinlichkeit) des Makrolactons **67** wurden die beobachteten NOE-Kontakte (in DMSO- d_6) der synthetischen Verbindung **67** (Grün) mit denen der isolierten Verbindung^[189] (Rot) verglichen. $\leftarrow \rightarrow$ = NOE-Kontakt.

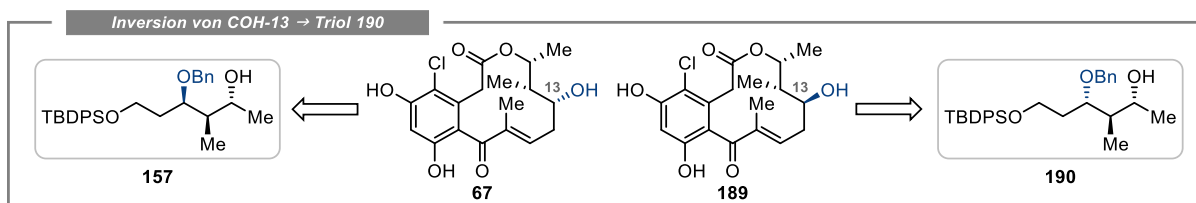
Die Autoren nutzten zusätzlich zur *Mosher*-Methode das experimentell erhaltene ECD-Spektrum des isolierten Naturstoffs in Kombination mit den theoretischen ECD-Spektren für das (13*R*,14*S*,15*R*)-Isomer **65** und dessen Enantiomer, weswegen diese zur Aufklärung der tatsächlichen

Konfiguration einbezogen wurden.^[189] Obwohl das experimentelle ECD-Spektrum des synthetischen Makrolactons **67** eine gute Übereinstimmung mit den Literaturdaten zeigte, ließen die theoretischen ECD-Spektren aller möglichen Diastereomere aufgrund ihrer großen Ähnlichkeit keine eindeutige Zuweisung zu (vgl. Abbildung 7.433). Da die ECD-Spektroskopie UV-Licht zur Induktion von elektronischen Übergängen nutzt, beschränken sich die angeregten Funktionalitäten in den untersuchten Makrolactonen auf die Enon- und Resorcinol-Einheit. Infolgedessen wurde vermutet, dass die Stereozentren im aliphatischen Rückgrat zu weit entfernt von den Chromophoren lokalisiert sind und somit keinen signifikanten Einfluss auf die ermittelten Signale ausüben. Dadurch wurde eine Differenzierung zwischen den Diastereomeren verhindert, was die ECD-Spektroskopie zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des isolierten Makrolactons ungeeignet macht. Aus diesem Grund wurden weitere Untersuchungen durch die VCD-Spektroskopie vorgenommen, in der Schwingungen im IR-Bereich induziert werden, die mit einer höheren Informationsdichte einhergehen. Dabei konnten in den theoretisch berechneten Spektren Signale identifiziert werden, die eine Bestimmung der absoluten Konfiguration ermöglichen (vgl. Abbildung 7.435). Ein Vergleich des experimentellen VCD-Spektrums des Makrolactons **65** mit den theoretisch ermittelten VCD-Spektren und die Berechnung des Ähnlichkeitsfaktors nach einer Methode von *Bringmann et al.*^[315] lieferte einen signifikanten Ähnlichkeitsfaktor von 73% für das (13*R*,14*S*,15*R*)-Diastereomer **65**, während die anderen Diastereomere lediglich geringe bis moderate Ähnlichkeitsfaktoren von 15%–50% aufwiesen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der erhaltenen Kristallstruktur. Im Gegensatz zu den theoretischen ECD-Spektren bieten die charakteristischen Signale der theoretischen VCD-Spektren eines jeden Stereoisomers somit einen Vorteil in der Bestimmung der absoluten Konfiguration. Deshalb ist die Messung eines VCD-Spektrums der von *Shang und Lin et al.*^[189] isolierten Struktur notwendig, um die absolute Konfiguration aufklären zu können. Da der isolierte Naturstoff im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht zur Verfügung stand, musste die Aufklärung der absoluten Konfiguration über einen totalsynthetischen Zugang erfolgen.

Als Alternative zur postulierten Konfiguration konnte eine (13*R*,14*S*,15*S*)-Anordnung durch die zuvor beschriebenen atypischen NOE-Kontakte und die kleinere Kopplungskonstante zwischen H-14 und H-15 in Betracht gezogen werden. Eine *threo*-Anordnung, wie sie in diesem Fall vorliegen müsste, deutet jedoch auf einen alternativen Biosyntheseweg im Vergleich zu den bisher aufgeklärten Makrolactonen **65** und **66** hin, weswegen diese Alternative zunächst nicht verfolgt wurde. Die biosynthetisch wahrscheinlichere Variante beinhaltet die *erythro*-Anordnung der Methylgruppen und eine invertierte COH-13 Funktionalität. Diese Vermutung wurde von den *erythro*-Makrolactonen **65** und **66** abgeleitet, die als mögliche biosynthetische Vorläufer in einer enzymatischen Hydroxylierung an CH₂-13 fungieren und somit (13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**) als neue Zielstruktur definierten.

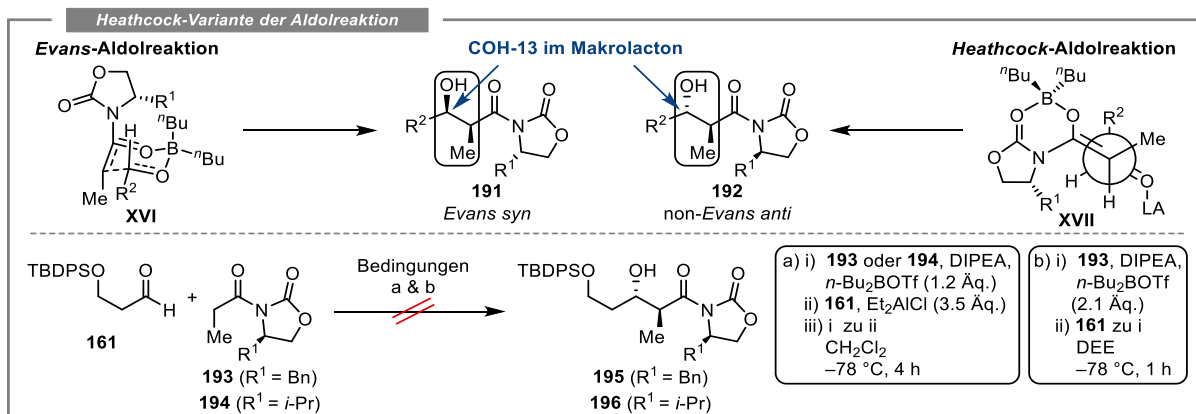
3.1.3 Synthese der Triol-Fragmente 218 und 219

Angelehnt an die Synthese des (13*R*,14*S*,15*R*)-Stereoisomers (**67**) war für die Synthese von (13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**) das Triol-System **190** mit einer invertierten Hydroxyfunktion der späteren C-13 Position notwendig (Schema 3.9).



Schema 3.9: Triol-Fragmente **157** und **190** in Abhängigkeit der absoluten Konfiguration in den Makrolactonen **67** und **189**.

Die Hydroxyfunktion wurde im vorherigen Kapitel ausgehend von dem Aldehyd **161** und dem Auxiliar **162** über eine *Evans syn*-Aldolreaktion aufgebaut. Mechanistisch läuft diese Reaktion chelatkontrolliert und dipolminimiert ab, sodass bevorzugt das *syn*-Aldol ausgebildet wird (**XVI**, Schema 3.9 oben links).^[295,316] Eine Weiterentwicklung dieser Methode erfolgte durch *Heathcock et al.* und verwendet *Lewis*-Säuren zur Steuerung der Stereoselektivität. Durch die Präkomplexierung des Aldehyds wird ein offener Übergangszustand **XVII** durchlaufen, der zu einer *anti*-Selektivität im Aldol führt. In der Studie zeigte Et₂AlCl die besten Selektivitäten, da dieses als sterisch anspruchsvolle *Lewis*-Säure mit einer kurzen O–Al Bindung agiert.^[317] Größere *Lewis*-Säuren wie SnCl₄ oder TiCl₄ lieferten eine gespiegelte Anordnung des Aldehyds im Übergangszustand **XVII** und führten bevorzugt zu den *syn*-Aldol Produkten.^[317] Die Anwendung der *Heathcock*-Bedingungen in der Synthese des gewünschten Triol-Systems **190** führte mit dem Aldehyd **161** und den *Evans*-Auxiliaren **193** und **194** nicht zu den gewünschten *anti*-Aldolen **195** oder **196** (Schema 3.10 Bedingung a). Stattdessen wurde überwiegend das *syn*-Aldol **163** oder nicht umgesetztes Startmaterial **161** isoliert. Eine weitere von *Heathcock et al.* entwickelte Variante zur Darstellung von *anti*-Aldol Produkten nutzt klassische *Evans syn*-Aldol-Bedingungen und die doppelte Menge an Äquivalenten von *n*-Bu₂BOTf.^[318–321] Die Anwendung in der Synthese des Triol-Systems **190** und die beabsichtigte Komplexierung des Aldehyds (vgl. **XVII**) scheiterten ebenfalls und verhinderten die Isolation der gewünschten *anti*-Aldole **195** und **196** (Schema 3.10 Bedingung b).



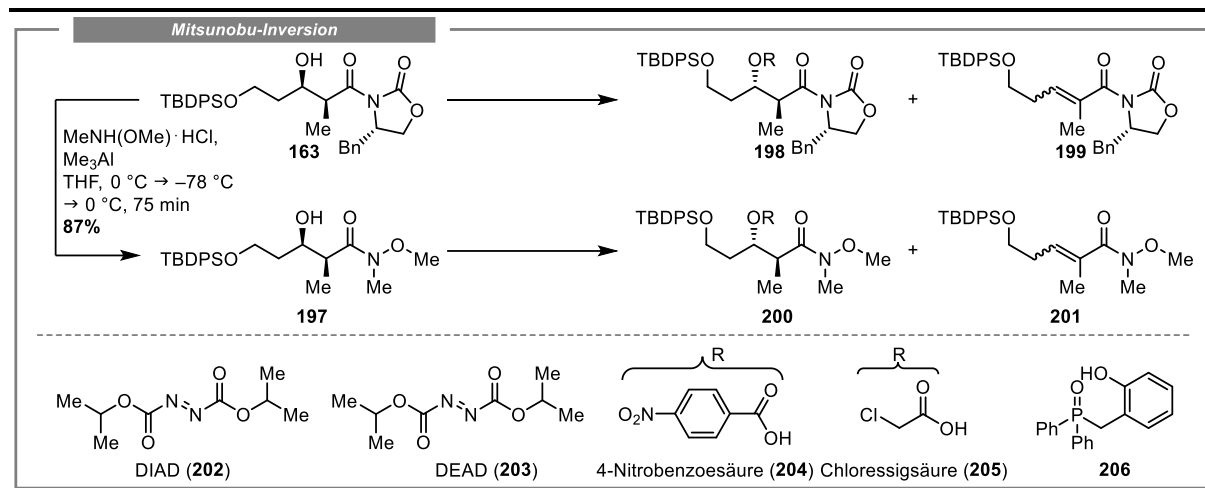
Schema 3.10: Mechanistische Gegenüberstellung der *Evans*- und *Heathcock*-Aldolreaktionen zur Darstellung von *Evans syn*- **191** und *non-Evans anti*-Produkten **192** (oben). Ansätze zur Synthese der *non-Evans anti*-Produkte **195** und **196** unter Verwendung literaturbekannter Bedingungen der *Heathcock*-Aldolreaktion (unten).

Ein in der Literatur beschriebenes Problem unter diesen Bedingungen ist die Aktivierung gegenüber einer Hydrolyse oder Retro-Aldol Reaktion durch das zweite Äquivalent *n*-Bu₂BOTf.^[319] Diese Beobachtungen in Kombination mit der sterisch anspruchsvollen Schutzgruppe des Aldehyds **161** könnten eine Erklärung für die gescheiterten *Heathcock*-Aldolreaktionen liefern.

Eine andere Option, um die angestrebte *anti*-Konfiguration basierend auf bisherigen Arbeiten zu erzielen, bestand in der Anwendung der *Mitsunobu*-Inversion. Häufig verwendet wird dabei 4-Nitrobenzoesäure (**204**), da diese in einem späteren Schritt leicht abgespalten werden kann, um den invertierten Alkohol freizusetzen.^[322–324] *Quan, Chen* und *Yang et al.* nutzten diese Methode an einem zu dem in dieser Arbeit betrachteten ähnlichen System, welches sich nur durch das Fehlen einer Methylengruppe in der aliphatischen Kette unterscheidet.^[323] Die Anwendung der dort beschriebenen Bedingungen lieferten in THF und Toluol bei 0 °C eine Mischung des gewünschten Esters **198** zusammen mit dem Startmaterial **163** und dem Eliminierungsprodukt **199** (Tabelle 3.2 Einträge 1–2). Da die säulenchromatographische Trennung der beiden erhaltenen Substanzen **198** und **199** nicht möglich war, sollten alternative Bedingungen gesucht werden, die eine Eliminierung unterdrücken. Ein Wechsel zu DEAD in Toluol (Eintrag 3) führte zwar nach Analyse des erhaltenen HPLC-MS-Chromatogramms zu einem besseren Verhältnis zugunsten des Esters **198**, die säulenchromatographische Reinigung resultierte jedoch lediglich in einer Ausbeute von 25% (Ester **198**/Alken **199**; 83:17). Erfolgte die Zugabe des Azodicarboxylats bei Raumtemperatur, konnte keine Verbesserung des Verhältnisses beobachtet werden (Eintrag 4). Da die Eliminierung auf den großen sterischen Anspruch des Silyl-Esters und des Auxiliars zurückgeführt wurde, sollte das *Weinreb*-Amid **197** einen schnelleren Angriff des Nucleophils auf das intermediär gebildete Alkohol-Triphenylphosphonium-Ion ermöglichen. Das *Weinreb*-Amid **197** konnte nach einer Vorschrift von *Evans et al.* ausgehend von dem Oxazolidinon **163** erhalten werden.^[325] Die Anwendung der zuvor getesteten Bedingungen führten sowohl mit DIAD als auch mit DEAD zu einer Mischung des Amids **200** und des Eliminierungsprodukts **201** im Verhältnis von 2:1 (Einträge 5–6). Da auch hier eine Trennung über Flashchromatographie an Kieselgel nicht möglich war, mussten die Substanzen für eine eindeutige Charakterisierung mittels präparativer HPLC getrennt werden. Ein Lösungsmittelwechsel zu Toluol bewirkte, mit der Ausnahme einer nicht vollständigen Umsetzung Startmaterials **197**, kein verändertes Ergebnis (Eintrag 7+8). Im nächsten Schritt wurde in Anlehnung an *Hiersemann et al.*^[326] Chloressigsäure (**205**) als kleineres Nucleophil getestet, sodass die unerwünschte Eliminierung bestmöglich unterdrückt werden sollte. Eine nachfolgende Spaltung des Chloressigsäureesters wäre unter milden Bedingungen mit Thioharnstoff möglich.^[327] Die Verwendung von Chloressigsäure (**205**) ergab mit DIAD (Eintrag 9) nur das Alken **201** oder mit DEAD (Eintrag 10) die zuvor schon beobachteten Mischungen aus den Substanzen **197**, **200** und **201**. Die Zugabe von DEAD bei Raumtemperatur (Eintrag 11) oder eine sequentielle Zugabe des Alkohols und der 4-Nitrobenzoesäure (**204**) zu dem vorgebildeten Betain wirkten sich ebenfalls nicht positiv auf das Ergebnis aus (Eintrag 12). Auch unter organokatalytischen Bedingungen^[328] konnten nur Spuren des Amids **200** und des Alkens **201** beobachtet werden, während überwiegend nicht umgesetztes Startmaterial **197** reisoliert worden ist (Eintrag 13). Zusammenfassend konnten die gewünschten Ether **198** und **200** durch die *Mitsunobu*-Inversion gebildet werden (bestes Ergebnis Eintrag 3). Allerdings erschwerten die geringen Ausbeuten von <25% und das identische chromatographische Verhalten an Kieselgel die Isolation größerer Mengen der invertierten Alkohole **198** und **200**, weshalb dieser Ansatz nicht weiterverfolgt wurde. Neben den hier genutzten klassischen Systemen wäre in weiteren Optimierungsstudien auch die Verwendung kleinerer Phosphine (z. B. *Pn*Bu₃, PMe₃) oder basischerer Azo-Reagenzien (z. B. TIPA, ADDP, TMAD, DHTD) denkbar.^[329]

In der folgenden Tabelle 3.2 sind die getesteten Bedingungen der *Mitsunobu*-Inversion zur Darstellung der *anti*-Aldole **198** und **200** gezeigt.

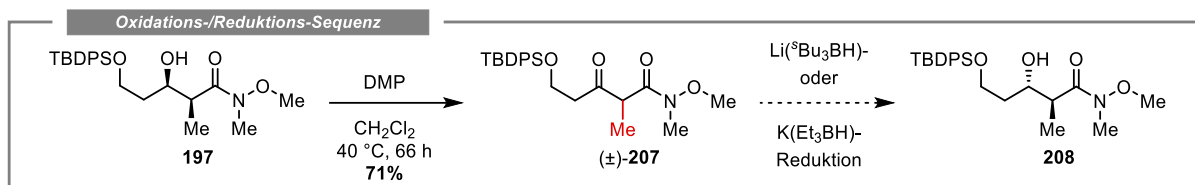
Tabelle 3.2: Ansätze der *Mitsunobu*-Reaktion zur Inversion der Alkohol-Funktionalität und Darstellung einer non-*Evans anti* Konfiguration.



Eintrag	Lösungs- mittel	Alkohol	Säure	Azodi- carboxylat	Phosphor- Reagenz	Meth. ^a	Ergebnis ^b
1	THF	163 (1.0 Äq.)	204 (2.0 Äq.)	202 (3.3 Äq.)	PPh ₃ (3.5 Äq.)	A	158, 198, 199
2	Toluol	163 (1.0 Äq.)	204 (2.0 Äq.)	202 (3.0 Äq.)	PPh ₃ (3.5 Äq.)	A	198, 199
3	Toluol	163 (1.0 Äq.)	204 (2.0 Äq.)	203 (3.0 Äq.)	PPh ₃ (3.5 Äq.)	A	158, 198, 199
4	Toluol	163 (1.0 Äq.)	204 (2.0 Äq.)	203 (2.0 Äq.)	PPh ₃ (2.0 Äq.)	B	158, 198, 199
5	THF	197 (1.0 Äq.)	204 (2.3 Äq.)	202 (3.3 Äq.)	PPh ₃ (3.5 Äq.)	A	200, 201
6	THF	197 (1.0 Äq.)	204 (2.3 Äq.)	203 (3.3 Äq.)	PPh ₃ (3.5 Äq.)	A	200, 201
7	Toluol	197 (1.0 Äq.)	204 (3.0 Äq.)	202 (3.5 Äq.)	PPh ₃ (3.5 Äq.)	A	197, 200, 201
8	Toluol	197 (1.0 Äq.)	204 (3.0 Äq.)	203 (3.5 Äq.)	PPh ₃ (3.5 Äq.)	A	197, 200, 201
9	Toluol	197 (1.0 Äq.)	205 (3.0 Äq.)	202 (3.5 Äq.)	PPh ₃ (3.5 Äq.)	A	201
10	Toluol	197 (1.0 Äq.)	205 (3.0 Äq.)	203 (3.5 Äq.)	PPh ₃ (3.5 Äq.)	A	197, 200, 201
11	Toluol	197 (1.0 Äq.)	204 (2.0 Äq.)	203 (2.0 Äq.)	PPh ₃ (2.0 Äq.)	B	197, 200, 201
12	Toluol	197 (1.0 Äq.)	204 (3.0 Äq.)	203 (3.0 Äq.)	PPh ₃ (3.5 Äq.)	C	197, 200, 201
13	Xylol	197 (1.0 Äq.)	204 (2.0 Äq.)	-	206 (0.10 Äq.)	D	197

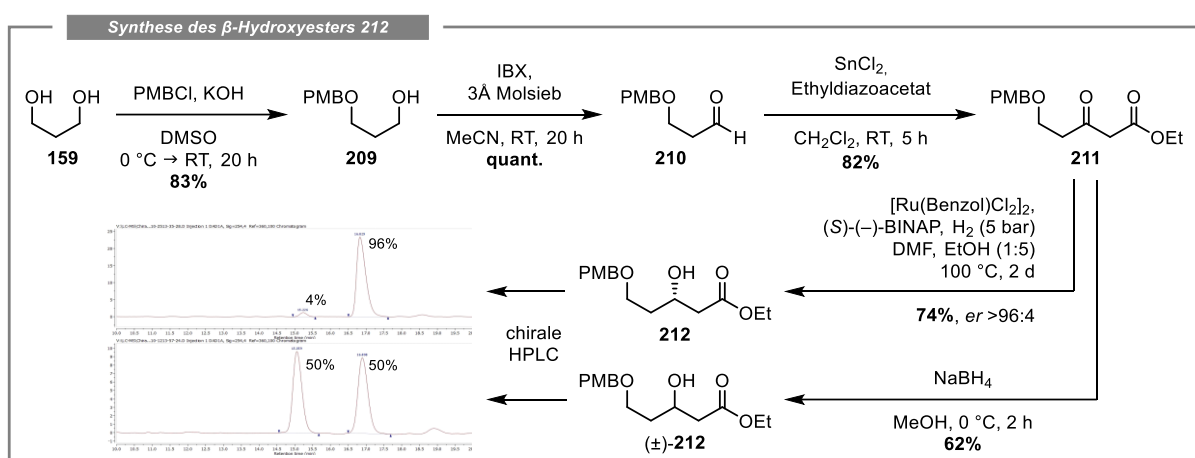
^aMethode A: Alkohol, Säure und PPh₃ wurden gelöst und die Reaktion auf 0 °C gekühlt, bevor das Azodicarboxylat hinzugegeben wurde und über 12 h auf RT aufgewärmt wurde. Methode B: Alkohol, Säure und Phosphin wurden gelöst, Azodicarboxylat bei RT zugegeben und für 12 h gerührt. Methode C: PPh₃ wurde bei 0 °C mit Azodicarboxylat versetzt. Anschließend wurde sequentiell die Säure und der Alkohol hinzugegeben, bevor über 12 h auf RT aufgewärmt wurde. Methode D: Alkohol und Säure wurden zusammen mit dem Phosphin gelöst und für 12 h bei 140 °C gerührt. ^bSubstanzen aus dem Rohprodukt durch UV-DAD-Detektion (254 nm) mit einem *Agilent Technologies 1260 Infinity II System* in Kombination mit einem Quadrupol-ESI-Massenspektrometer erfasst.

Die letzte untersuchte Alternative zur Inversion des synthetisierten *syn*-Aldol-Systems erfolgte in Anlehnung an eine Oxidations-/Reduktions-Sequenz von *Takamura et al.*^[330] Hierbei wurde zunächst das *Weinreb*-Amid **197** mit DMP oxidiert (Schema 3.11). Im Gegensatz zu den Autoren, die keine Epimerisierung des β -Ketoamids feststellen konnten,^[330] epimerisierte das erhaltene *Weinreb*-Amid (\pm)-**207** unter den Reaktionsbedingungen. Diese Epimerisierung verhinderte eine anschließende stereoselektive Reduktion nach literaturbekannten Methoden mit Li(^tBu₃BH)^[330] oder K(Et₃BH)^[331], sodass eine Anpassung der retrosynthetischen Strategie in der Synthese des benötigten Triol-Systems **190** nötig war.



Scheme 3.11: Ansatz zur Synthese des *anti*- β -Hydroxy-Weinreb-Amids **208** über eine Oxidations-/Reduktions-Sequenz.

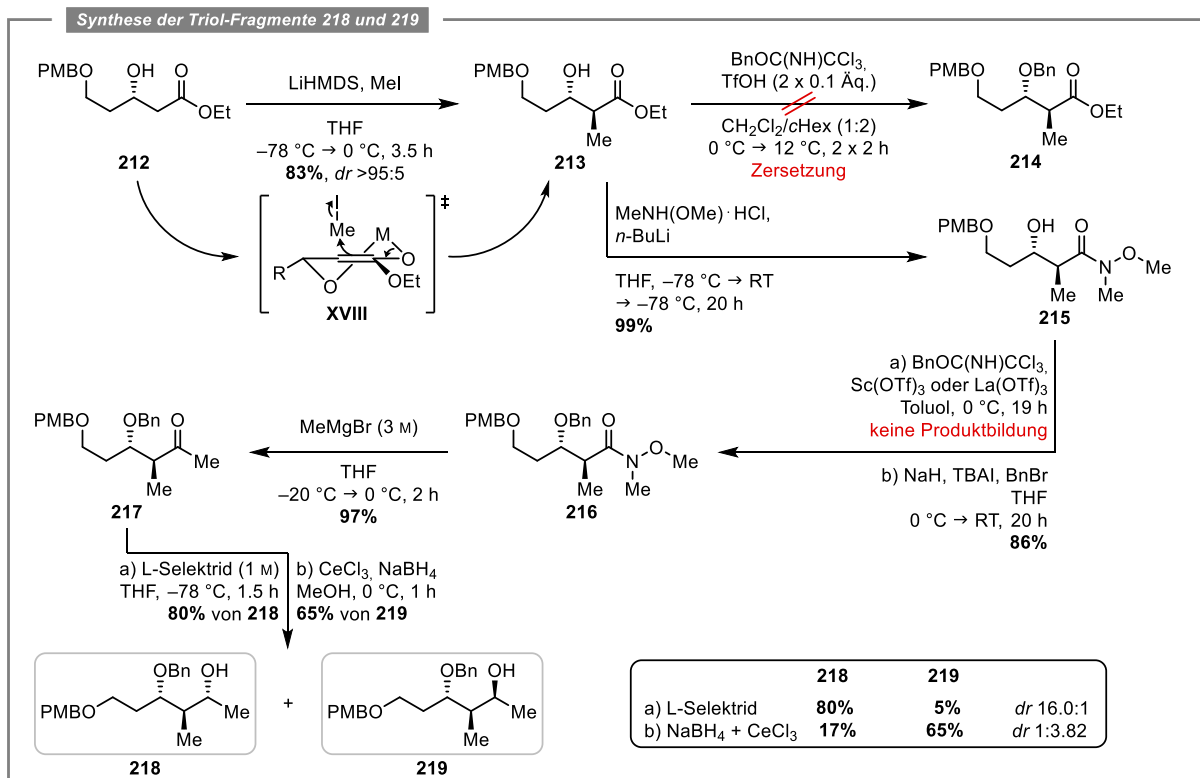
Aufbauend auf den zuvor erhaltenen Ergebnissen sollten die drei Stereozentren des benötigten Triol-Systems **218** zunächst sequentiell eingeführt werden. Dabei stellte der literaturbekannte β -Hydroxyester **212** den Ausgangspunkt der hier gezeigten Untersuchungen dar. Dieser konnte in Anlehnung an eine Sequenz von *Maier et al.* synthetisiert werden (Schema 3.12).^[332] Ausgehend von 1,3-Propanediol (**159**) erfolgte zuerst die Blockierung einer Hydroxyfunktion mit PMBCl und Kaliumhydroxyd in 83% Ausbeute.^[333] Die anschließende IBX-Oxidation gefolgt von einer *Roskamp*-Reaktion mit Ethyldiazoacetat lieferte den β -Ketoester **211** mit einer Ausbeute von 82% über beide Stufen.^[334] Die anschließende asymmetrische *Noyori*-Reduktion ermöglichte die Einführung des ersten Stereozentrums und die Isolation des gewünschten β -Hydroxyesters **212** mit einer Ausbeute von 74%.^[334] Zur Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses wurde die racemische Verbindung (\pm)-**212** durch NaBH_4 -Reduktion hergestellt. Ein Vergleich der erhaltenen Chromatogramme lieferte ein Enantiomerenverhältnis von >96:4, was der Literatur entspricht.^[332,334]



Scheme 3.12: Darstellung des β -Hydroxyesters **212** nach einer literaturbekannten Synthese von *Maier et al.*^[332] Die Bestimmung des Enantiomerenverhältnis erfolgte durch die Trennung der Enantiomere mittels einer chiralen stationären Phase (*Chiralpak*[®] IB-3). Die Chromatogramme zeigen die Absorption (mAU) auf der Ordinate und die Retentionszeit (min) auf der Abszisse.

Das zweite Stereozentrum konnte durch eine *Frater-Seebach*-Alkylierung des β -Hydroxyesters **212** eingeführt werden. Die Diastereoselektivität der Reaktion kann mit dem gebildeten 6-gliedrigen Übergangszustand **XVIII** erklärt werden, wobei der untere Halbraum abgeschirmt wird und die Annäherung des Iodmethans bevorzugt aus dem oberen Halbraum erfolgt. Der alkylierte Ester **213** wurde demzufolge mit einem *dr* von >95:5 (bestimmt durch $^1\text{H-NMR}$ Spektroskopie) erhalten. Die Synthese des Benzylether **214** sollte unter Verwendung von Benzyl-2,2,2-Trichloracetimidat und mit katalytischen Mengen TfOH erfolgen. Diese Bedingungen lieferten jedoch eine Vielzahl von Nebenprodukten. Eine Erklärung für diese Beobachtung lässt sich in der Instabilität der

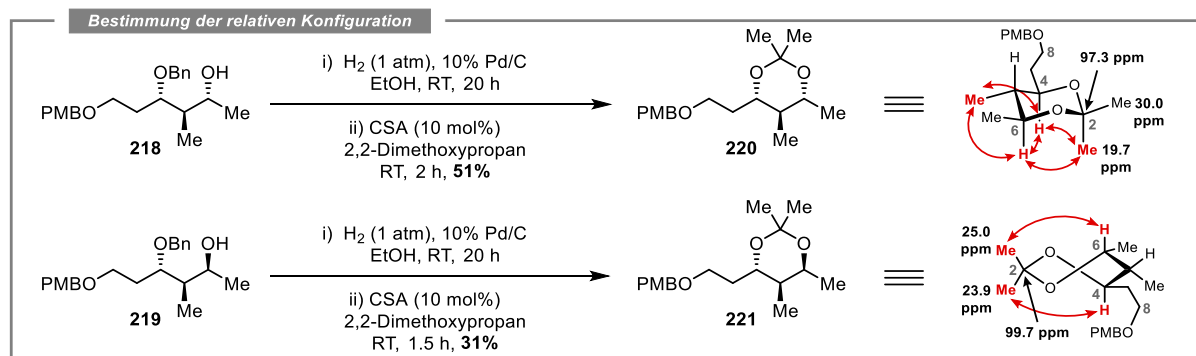
PMB-Schutzgruppe in Gegenwart von TfOH finden, die von *Jung et al.* zur Entwicklung einer selektive Methode für die PMB-Etherspaltung genutzt wurde.^[335] Da die Nebenproduktbildung auch unter konstanter Eiskühlung nicht unterdrückt werden konnte, wurde zunächst der Ethylester **213** mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid und *n*-BuLi in das *Weinreb*-Amid **215** überführt. Die Benzyl-Blockierung wurde danach basierend auf einer alternativen Vorschrift von *Ishii et al.* mit Sc(OTf)₃ und La(OTf)₃ getestet, resultierte aber in keiner Produktbildung. Ein Wechsel zu basischen Bedingungen mit Natriumhydrid und der anschließenden Zugabe von Benzylbromid und Tetrabutylammoniumiodid ermöglichte die Isolation des Benzyl-blockierten Alkohols **216** in einer Ausbeute von 86%. Das Methylketon **217** als Vorläufer für die diastereoselektive Reduktion konnte durch eine Reaktion mit dem *Grignard*-Reagenz MeMgBr hergestellt werden. Für die Synthese des (13*S*,14*S*,15*R*)-Stereoisomers **189** von 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion war eine (2*R*)-Konfiguration notwendig. Diese konnte in Analogie zur in Kapitel 3.1.1 beschriebenen L-Selektid Reduktion erreicht werden. Das Diastereomerenverhältnis von 16.0:1 bestätigte die Vermutung, dass die Stereoselektivität unter diesen Bedingungen in großem Maße von der 1,2-Induktion (vgl. Schema 3.4 *Felkin-Anh* Modell **XII**) abhängt. Nach säulenchromatographischer Trennung konnte das 1,3-*syn* Diol **218** mit einer Ausbeute von 80% und einem *dr* von >54:1 (bestimmt durch chirale stationäre Phase *Chiralpak*[®] IB-3) isoliert werden (Schema 3.13). Damit war der Triol-Baustein **218** in präparativen Mengen verfügbar und konnte in der Synthese des *erythro*-Makrolactons **189** genutzt werden. Um weitere Einblicke in die strukturellen Eigenschaften und die biologische Aktivität dieser Naturstoff-Familie zu gewinnen, waren ebenfalls die *threo*-Stereoisomere von Interesse.



Schema 3.13: Ausgehend von dem literaturbekannten β-Hydroxyester **212** erfolgte die Synthese des 1,3-*syn* **218** und 1,3-*anti* Diols **219** über den Schlüsselschritt der stereoselektiven Carbonylreduktion. Die angegebenen Ausbeuten im Schlüsselschritt wurden nach säulenchromatographischer Trennung ermittelt, wobei *dr* das Verhältnis der beiden isolierten Stereoisomere **218** und **219** angibt.

Um eine *threo*-Anordnung der Methylgruppen im Makrolacton zu erreichen, war eine (2*S*)-konfigurierte Hydroxyfunktion im β -Benzyloxyketon **217** notwendig. Dafür wird häufig $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ in Systemen mit α - oder β -Stereozentren verwendet, sodass die Reaktion 1,3-induziert (vgl. Schema 3.4 *Cram-Reetz* Modell **XV**) ablaufen kann.^[336,337] Das Methylketon **217** besitzt jedoch sowohl in α - als auch in β -Position ein Stereozentrum, was im 6-gliedrigen Übergangszustand zu *Pitzer*-Spannungen zwischen der Methylgruppe und dem Rest R ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PMB}$) führen könnte und dadurch ein Gleichgewicht zwischen azyklischer und zyklischer Form bedingt. Die mit $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ erhaltene Diastereoselektivität von 1.14:1 zugunsten des *syn*-Diols **218** bestätigte diese Vermutung. Mit dem Wechsel zu *Luche*-Bedingungen und der Verwendung von CeCl_3 als koordinierende *Lewis*-Säure konnte ein verbesserter *dr* von 3.82:1 zugunsten des *anti*-Diols **219** erhalten werden. Diese Veränderung konnte auf die Koordinationsfähigkeit des verwendeten Ce^{3+} -Ions sowie die Stabilität der Vorzugskonformation zurückgeführt werden. Die Trennung der Diastereomerenmischung erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel, sodass das *anti*-Diol **218** mit einer Ausbeute von 65% und einem *dr* von >99:1 (bestimmt durch chirale stationäre Phase *Chiralpak*[®] *IB-3*) isoliert wurde (Schema 3.13).

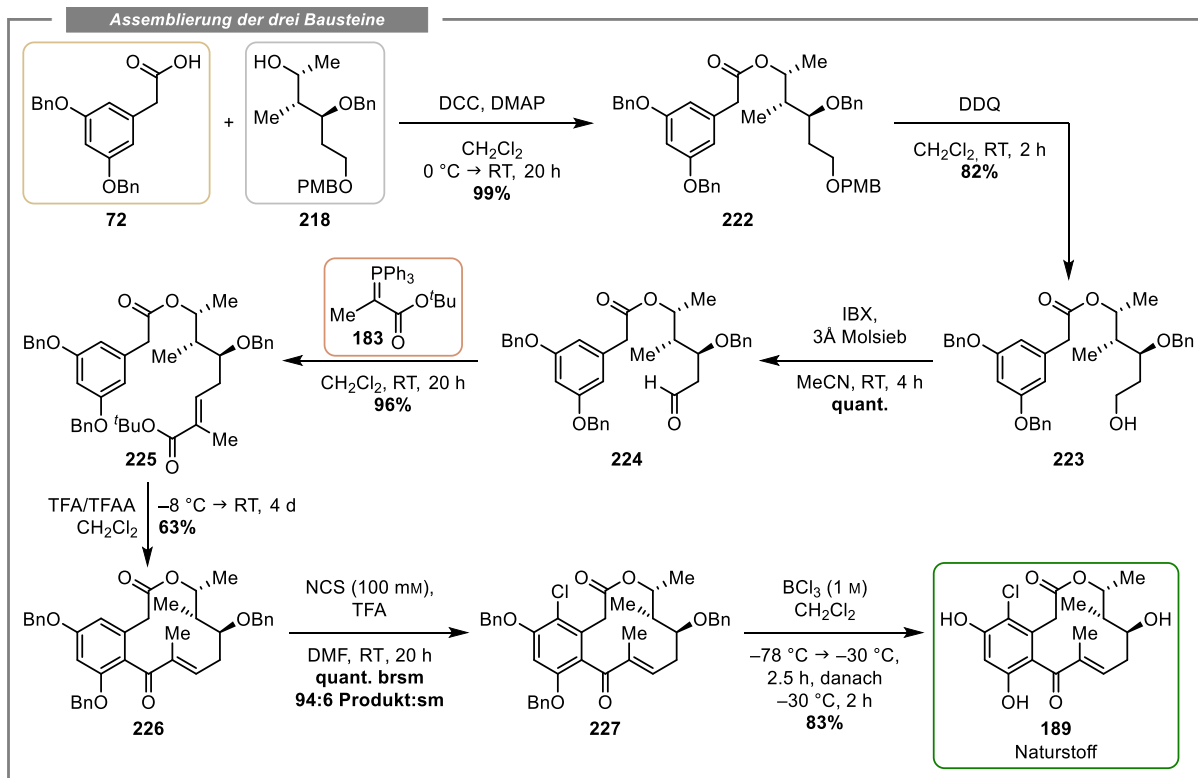
Entsprechend der Bestimmung der relativen Konfiguration der Triol-Systeme **157** und **171** (vgl. Kapitel 3.1.1) wurden die *syn*-**218** und *anti*-Diole **219** nach einer Vorschrift von *Frejd et al.*^[309] in ihre Acetonide **220** und **221** umgesetzt. Anhand der erhaltenen NOE-Kontakte und ^{13}C -NMR Verschiebungen konnte die relative Konfiguration der *syn*-Acetonide **220** und **221** ermittelt und damit die Identität bestätigt werden. (Schema 3.14). An dieser Stelle ist zusätzlich zu erwähnen, dass die *anti*-Acetonide **174** und **221** im Vergleich zu deren *syn*-Kongeneren **175** und **220** eine geringere Stabilität aufweisen und im Zuge der chromatographischen Reinigung zur Zersetzung neigten.



Schema 3.14: Bestimmung der relativen Konfiguration der erhaltenen Diastereomere **218** und **219** über die Synthese der Acetonide **220** und **221**. Die spektroskopische Analyse der erhaltenen Acetonide **220** und **221** lieferte Aussagen über die Konformation des Ringsystems und damit über die relative Konfiguration des 1,3-Diol-Systems. \longleftrightarrow = NOE-Kontakt.

3.1.4 Synthese von (13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**)

Mit der Isolation des (2*R*,3*R*,4*S*)-konfigurierten Triols **218** konnte der zweite Teil der Synthese von (13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**) begonnen werden (Schema 3.15). Abgesehen von der PMB-Deblockierung durch DDQ gleicht die verwendete Syntheseroute zur Darstellung der Zielstruktur **189** der vorherigen Synthese der postulierten Struktur **67** (vgl. Kapitel 3.1.2). In einer *Steglich*-Veresterung wurden Phenyllessigsäure **72** und sekundärer Alkohol **218** zum Ester **222** umgesetzt. Da zuvor in einer ähnlichen Reaktion der *N*-Acylharnstoff isoliert wurde und in Optimierungsstudien eine zweite Zugabe von 4-(Dimethylamino)pyridin (1. 0.30 Äq. nach 0 h; 2. 0.10 Äq. nach 3 h) zu einem Ausbeuteanstieg führte, wurden diese Bedingungen auch hier angewendet und resultierten in einem Anstieg der Ausbeute auf 99%. Eine Deblockierung des PMB-Ethers **222** nach *Tauber*^[229] und die anschließende IBX-Oxidation lieferten den *Wittig*-Vorläufer **224** über zwei Stufen. Der erhaltene Aldehyd **224** wurde mit dem Ylid **183** in den Ringschluss-Vorläufer **225** überführt. Unter den zuvor optimierten Bedingungen der IFCA (siehe Kapitel 3.1.2) konnte das Makrolacton **226** in einer Ausbeute von 63% erhalten werden. Da in der anschließenden NCS-vermittelten Chlorierung des Resorcinols **226** kein vollständiger Umsatz erreicht wurde und auch die Trennung der beiden Makrolactone **226** und **227** erfolglos blieb, wurde die Mischung direkt im finalen Schritt der Benzyl-Deblockierung eingesetzt. Auf dieser Stufe gelang die säulenchromatographische Trennung und (13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**) konnte über sechzehn lineare Stufen mit einer Gesamtausbeute von 11% erhalten werden. Damit stand das Makrolacton **189** für die biologische Evaluierung zur Verfügung (Kapitel 3.3).



Schema 3.15: Synthese der Zielstruktur **189** durch eine Kombination der Phenyllessigsäure **72** und des sekundären Alkohols **218** in einer *Steglich*-Veresterung, gefolgt von einer *Wittig*-Olefinierung mit dem Ylid **183** und dem Schlüsselschritt der IFCA.

Zusätzlich zur spektroskopischen Analyse der Zielstruktur **189** konnten durch die erhaltenen Kristallstrukturen weiterführende Einblicke in die strukturellen Eigenschaften der Makrolactone des Oxacyclododecindion-Typs erhalten werden. Hierbei stellte das verwendete Lösungsmittel einen entscheidenden Faktor dar. Wurde *n*-Hexan als Anti-Lösungsmittel genutzt, so konnte eine Kristallstruktur (Flack-Parameter 0.02(4), vgl. Tabelle 7.6) des enantiomerenreinen (13*S*,14*S*,15*R*)-Stereoisomers **189** erhalten werden (Abbildung 3.2 links). Die Kristallstruktur zeigt mit Ausnahme der invertierten Hydroxyfunktion eine nahezu identische Struktur zu dem (13*R*,14*S*,15*R*)-Stereoisomer **67**. Neben der übergeordneten L-förmigen Konformation und einer (*Z*)-Konfiguration des Esters wurde eine exakt senkrechte Anordnung ($\Theta_1 = -90^\circ$) der Enon-Funktionalität ($\Theta_2 = 180^\circ$) zum Aromaten nachgewiesen. Wenn Diethylether anstelle von *n*-Hexan als Anti-Lösungsmittel verwendet wurde, konnte eine Kristallstruktur (vgl. Tabelle 7.7) erhalten werden, die beide Enantiomere enthält. Diese Beobachtung wurde mit dem aus der *Noyori*-Reduktion erhaltenen Produkt **212** erklärt, bei welchem sich neben dem gewünschten Enantiomer auch 4% des unerwünschten Enantiomers bildeten. Diese 4% kristallisierten mit dem Überschuss des (13*S*,14*S*,15*R*)-Enantiomers und ergaben die racemische Kristallstruktur (Abbildung 3.2 rechts). Diese unterscheidet sich im aliphatischen Rückgrat durch eine Ringinversion zwischen C-13 und C-15 und wirkt sich auf die Konformation des Makrolactons aus. Die Enon-Funktionalität wird dadurch stärker in die Ebene des Aromaten gedreht ($\Theta_1 = -71^\circ$), was gleichzeitig zu einer erhöhten Verdrillung der Enon-Funktionalität ($\Theta_2 = 169^\circ$) führt.

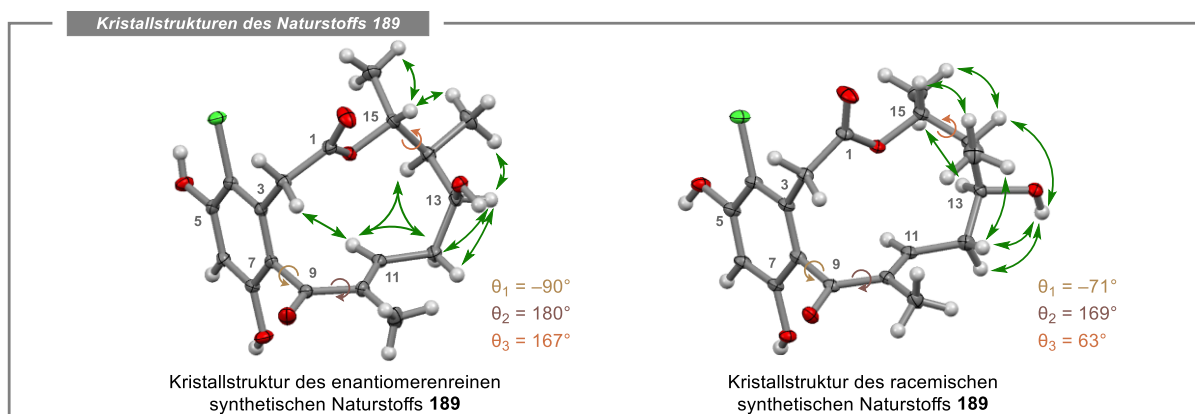


Abbildung 3.2: Anhand der zwei erhaltenen Kristallstrukturen (ORTEP-Ellipsoide, 50% Wahrscheinlichkeit) des Makrolactons **189** wurden die beobachteten NOE-Kontakte (in DMSO- d_6) verglichen. Ein Wechsel des deuterierten Lösungsmittels lieferte vergleichbare NOE-Kontakte. \longleftrightarrow = NOE-Kontakt, \curvearrowright = Torsionswinkel.

Neben der kristallographischen Auswertung konnte auch in den NMR-spektroskopischen Daten ein Hinweis für die hier beschriebene Ringinversion gefunden werden. Zum einen konnten für das Makrolacton **189** charakteristische NOE-Kontakte ermittelt werden, die auch in den Spektren des (13*R*,14*S*,15*R*)-Stereoisomers **67** zu finden waren. Zum anderen wurden NOE-Kontakte identifiziert, die schwer mit der Kristallstruktur der enantiomerenreinen Verbindung in Einklang zu bringen waren, jedoch eine Konsistenz mit der racemischen Kristallstruktur aufweisen. Zusätzlich lieferten die ermittelten Torsionswinkel ($\Theta_3 = 167^\circ$ vs 63°) der *erythro*-Anordnung eine Erklärung der kleinen Kopplungskonstante von 4.8 Hz zwischen H-14 und H-15. Bei einer auf der NMR-Zeitskala schnellen Ringinversion kommt es zu einer zeitlichen Mittelung der Signale aller Konformere. Die erhaltene Kopplungskonstante von 4.8 Hz konnte mit der *Karplus*-Beziehung^[338] auf einen Torsionswinkel von 120 °C bis 130 °C zurückgeführt werden, was in etwa der Mitte der in den Kristallstrukturen erhaltenen Torsionswinkeln entspricht und somit ein Indiz für die Ringinversion des aliphatischen Rückgrats

darstellen kann. Für das (13*R*,14*S*,15*R*)-Stereoisomer **67** hingegen konnte die Ringinversion nur in geringem Maße festgestellt werden. Daraus lässt sich schließen, dass die geänderte Konfiguration der Hydroxyfunktion zu erhöhten transannularen Wechselwirkungen und Torsionseffekten führt und das konformationelle Gleichgewicht beeinflusst.

Ein abschließender spektroskopischer Vergleich der synthetischen Struktur **189** mit dem isolierten Naturstoff^[189] zeigte eine vollständige Übereinstimmung und ermöglichte damit die Anpassung der postulierten Konfiguration von (13*R*,14*S*,15*R*) zu (13*S*,14*S*,15*R*) (Abbildung 3.3). Die beschriebene Ringinversion des Makrolactons **189** erklärt zudem die zuvor diskutierten atypischen NOE-Kontakte sowie die kleine Kopplungskonstante zwischen H-14 und H-15 und erschwert im Allgemeinen eine Vorhersage der Konfiguration auf Basis der NMR-Spektroskopie. Ergänzend zu den vorliegenden NMR-Daten bestätigten auch IR, HRMS und der Drehwert des synthetischen Makrolactons **189** die Identität des Naturstoffs, obwohl der Drehwert der synthetischen Verbindung, durch eine mögliche Kontamination des isolierten Naturstoffs, einen 2.5-fach höheren Wert aufweist.

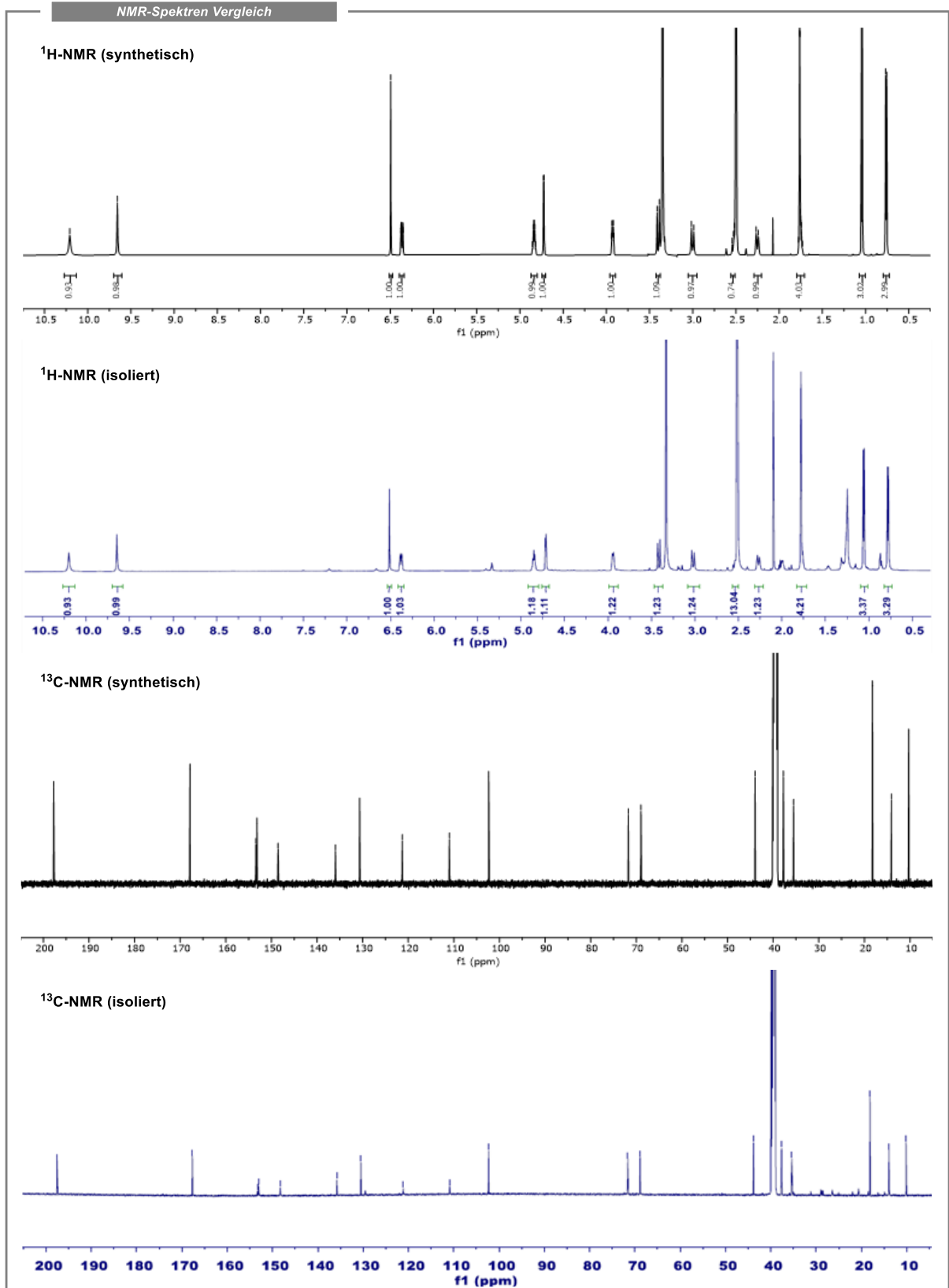
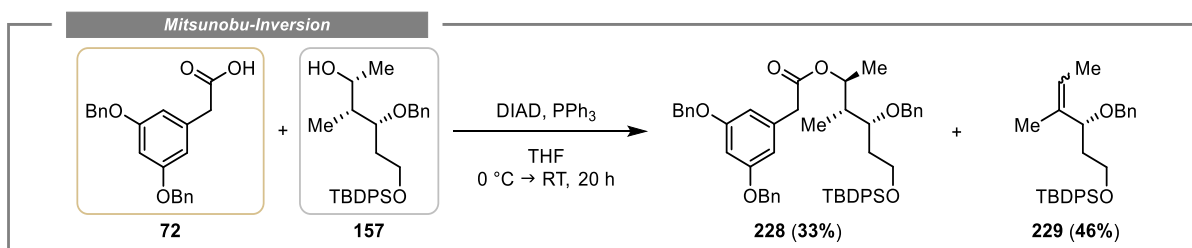


Abbildung 3.3: Vergleich der erhaltenen ¹H-NMR (oben) und ¹³C-NMR Spektren (unten) des synthetischen Makrolactons **189** (DMSO-d₆, 600 MHz) mit der isolierten Verbindung (DMSO-d₆, 600 MHz) von *Shang* und *Lin et al.*^[189]

3.1.5 Synthese von (13*R*,14*S*,15*S*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (235)

Mit den erfolgreichen Synthesen der postulierten **67** und korrigierten Struktur **189** konnten zwei *erythro*-Derivate des 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindions erhalten werden. Für ein umfassenderes Verständnis der strukturellen Eigenschaften dieser Substanzklasse und zur Untersuchung der Auswirkung einer konformationellen Änderung im aliphatischen Rückgrat auf die biologischen Eigenschaften, sollten auch die *threo*-Derivate hergestellt werden.

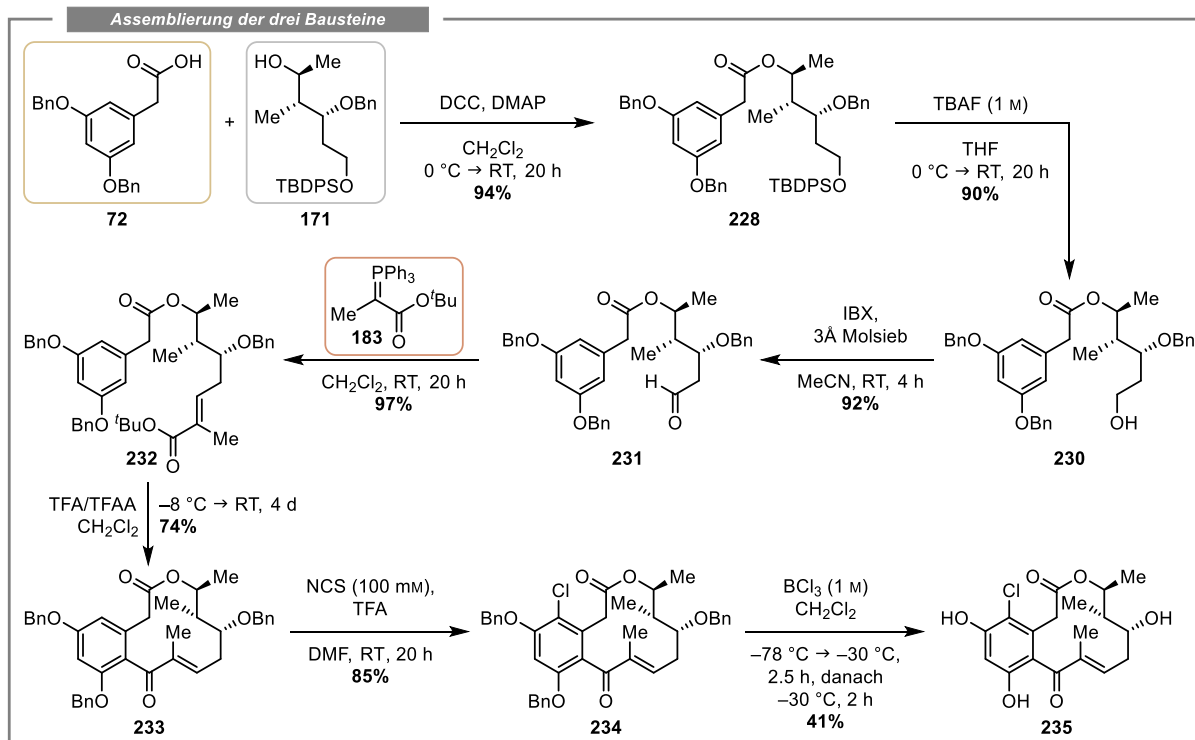
Für die Synthese des (13*R*,14*S*,15*S*)-Stereoisomers **235** mit einer *threo*-Anordnung der Methylgruppen boten sich auf Basis der erhaltenen Triol-Fragmente **157** und **171** zwei unterschiedliche Zugangsmöglichkeiten zur Ester-Zwischenstufe **228** an. Neben einer *Steglich*-Veresterung von Phenyllessigsäure **72** und 1,3-*syn*-Diol **171** stellte die *Mitsunobu*-Inversion mit dem 1,3-*anti*-Diol **157** eine weitere Möglichkeit dar. Da das 1,3-*anti*-Diol **157** bedingt durch die Synthese des Makrolactons **67** (vgl. Kapitel 3.1.1) in größeren Mengen vorrätig war, erfolgten in Anlehnung an literaturbekannte Bedingungen erste Ansätze über eine *Mitsunobu*-Inversion (Schema 3.16).^[191]



Schema 3.16: Synthese des Esters **228** über die *Mitsunobu*-Inversion des sekundären Alkohols **157** mit Phenyllessigsäure **72**.

Im Vergleich zu *Jiang* und *Chen et al.*, die in einer asymmetrischen Synthese der Makrolactone **65** und **66** den entsprechenden Ester über eine *Mitsunobu*-Inversion in 97% erhalten konnten,^[191] wurde der Ester **228** nur in einer moderaten Ausbeute von 33% isoliert. Zusätzlich konnte das Nebenprodukt **229** mit einer Ausbeute von 46% isoliert werden, was infolge einer Eliminierung auf der Stufe des aktivierten Alkohol-Triphenylphosphonium-Komplex entsteht. Eine Bestimmung der Doppelbindungskonfiguration wurde durch Signalüberlappungen im ¹H-NMR Spektrum verhindert. Die hier beobachtete formelle Dehydratisierung ist eine in der Literatur oft beschriebene Nebenreaktion von sterisch anspruchsvollen Alkoholen und sperrigen Säuren unter *Mitsunobu*-Bedingungen.^[329,339] Auch die Verwendung von DEAD oder die sequentielle Zugabe des Alkohols **157** und der Säure **72** zu DEAD und PPh₃ in THF führten weder zu einer höheren Ausbeute des Produkts **228** noch zu einer besseren Reproduzierbarkeit der Reaktion. Aus diesen Gründen wurde das zuvor über eine Methyladdition erhaltene 1,3-*syn* Diol **171** in einer *Steglich*-Veresterung verwendet, sodass der Ester **228** mit einer reproduzierbaren Ausbeute von 94% erhalten wurde. Die weiteren Stufen gleichen ebenfalls der Synthese der postulierten Struktur **67** und führten zur Zielstruktur des *threo*-Makrolactons **235**. Die Deblockierung des TBDPS-Ethers **228** mit TBAF und die IBX-Oxidation des Alkohols **230** lieferten den Aldehyd **231**, der in einer *Wittig*-Olefinierung mit dem Ylid **183** zum Ringschluss-Vorläufer **232** umgesetzt wurde. Die anschließende IFCA lieferte das Makrolacton **233** in einer Ausbeute von 74%, was einer Steigerung von 11% gegenüber den Synthesen der *erythro*-Makrolactone **185** und **226** entspricht und auf die *threo*-Anordnung der Methylgruppen zurückgeführt wurde. Nach der abschließenden Chlorierung und Benzyl-Deblockierung konnte die Zielstruktur (13*R*,14*S*,15*S*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**235**) über vierzehn lineare Stufen in einer

Gesamtausbeute von 3% (Schema 3.17) isoliert werden und stand damit für die biologische Evaluierung zur Verfügung (Kapitel 3.3).

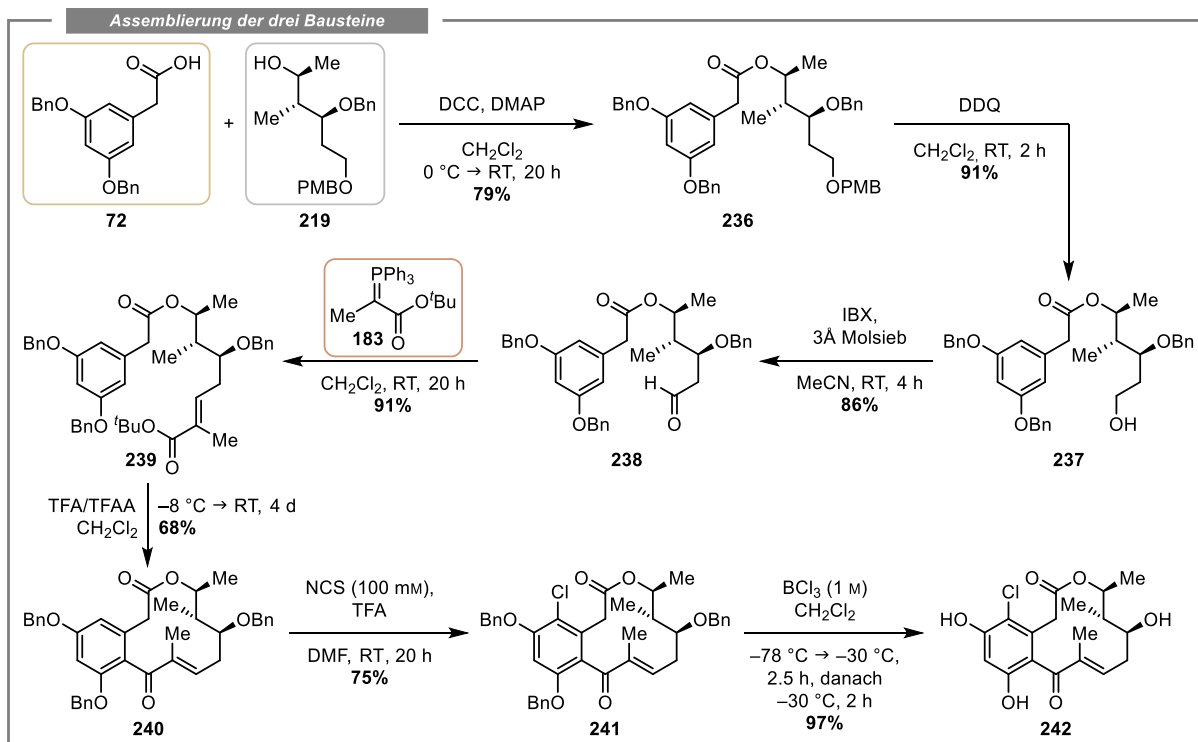


Schema 3.17: Synthese der Zielstruktur **235** durch eine Kombination der Phenyllessigsäure **72** und des sekundären Alkohols **171** in einer *Steglich*-Veresterung, gefolgt von einer *Wittig*-Olefinierung mit dem Ylid **183** und dem Schlüsselschritt der IFCA.

Während der spektroskopischen Charakterisierung konnte eine Signalverbreiterung der aliphatischen Protonen identifiziert werden, die mit der hohen konformationellen Inflexibilität des aliphatischen Rückgrats und daraus folgenden langsamen Konformationsänderungen erklärt wurde. Da somit aussagekräftige Rückschlüsse auf die 3D-Struktur erschwert wurden, sollten Einkristalle für die Kristallstrukturanalyse gezüchtet werden. Trotz mehrerer Ansätze unter Verwendung von Petrolether, Diethylether, *n*-Hexan und Chloroform als Anti-Lösungsmittel in Kombination mit konzentrierten Lösungen des Makrolactons **235** in EtOAc/MeCN 1:1, EtOAc/MeCN 6:4 + 1% H_2O , EtOAc + 1% H_2O und Aceton + 1% H_2O konnten keine geeigneten Kristalle erhalten werden. Vielmehr wurde beobachtet, dass sich die Substanz in Form eines Öls am Boden des Kristallisationsgefäßes sammelte. Unter der Annahme, dass sich die räumliche Struktur der *threo*-Makrolactone **235** und **242** ähneln und in Kombination mit der Kristallstruktur des *threo*-Stereoisomers **242** (vgl. Abbildung 3.4), konnten dennoch signifikante NOE-Kontakte identifiziert werden. Kontakte von H_3 -14 zu H_2 -11 und H_2 -12 stimmen mit dem zuvor als charakteristisch identifizierten NOE-Dreieck überein und legen die L-Konformation (vgl. Abbildung 3.1 und 3.2 links) nahe. Weitere Kontakte zwischen H_3 -14 und H_2 -15 sowie H_3 -15 zu H_2 -13 deuten auf das Konformer hin, welches nach einer Ringinversion zwischen C-13 und C-15 erhalten wird. Dennoch verhinderte das Fehlen der Kristallstruktur des (13*R*,14*S*,15*S*)-Stereoisomers **235** zu diesem Zeitpunkt eine absolute Aussage über die 3D-Struktur von *threo*-Makrolactonen. Weitere Untersuchungen zu deren 3D-Struktur sind im nächsten Abschnitt (Kapitel 3.1.6) beschrieben.

3.1.6 Synthese von (13*S*,14*S*,15*S*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**242**)

Das verbleibende *threo*-Diastereomer **242** der 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion-Serie wurde unter Verwendung derselben Syntheseroute, die für das (13*S*,14*S*,15*R*)-Stereoisomer **189** genutzt wurde, hergestellt. Dafür wurde das Triol-Fragment **219** in einer *Steglich*-Veresterung mit Phenyllessigsäure **72** umgesetzt und die PMB-Schutzgruppe oxidativ entfernt. Die anschließende IBX-Oxidation des primären Alkohols **237** und die *Wittig*-Olefinierung des Aldehyds **238** lieferten den IFCA-Vorläufer **239**, der unter den etablierten Bedingungen zum Makrolacton **240** zyklisiert wurde. Die NCS-vermittelte Chlorierung und abschließende Benzyl-Deblockierung mit BCl_3 resultierten in der Zielstruktur, sodass (13*S*,14*S*,15*S*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**242**) über sechzehn lineare Stufen und mit einer Gesamtausbeute von 6% erhalten wurde (Schema 3.18). Das *threo*-Makrolacton **242** stand somit für die biologische Evaluierung zur Verfügung (Kapitel 3.3). Auch diese Makrolactonsynthese zeigte in der IFCA ein leicht verbesserte Ausbeute gegenüber den *erythro*-Makrolactonen, was in Bezug auf den Ringschluss die Relevanz der Substitution und Konformation im aliphatischen Rückgrat und die daraus resultierenden transannularen Wechselwirkungen und Torsionseffekte hervorhebt.



Schema 3.18: Synthese der Zielstruktur **242** durch eine Kombination der Phenyllessigsäure **72** und des sekundären Alkohols **219** in einer *Steglich*-Veresterung, gefolgt von einer *Wittig*-Olefinierung mit dem Ylid **183** und dem Schlüsselschritt der IFCA.

Im Anschluss an die spektroskopische Auswertung der enantiomerenreinen Zielstruktur **242** konnte eine Kristallstruktur (*Flack*-Parameter 0.02(3), vgl. Tabelle 7.8) erhalten werden, die eine präzise Analyse der übergeordneten 3D-Struktur eines *threo*-Oxacyclododecindions ermöglichte (Abbildung 3.4). In Übereinstimmung mit den bisher erhaltenen Kristallstrukturen der Oxacyclododecindione konnte eine übergeordnete L-förmige Konformation, die (*Z*)-Konfiguration des

Esters und eine nahezu senkrechte Anordnung ($\theta_1 = 78^\circ$) der leicht verdrillten Enon-Funktionalität ($\theta_2 = -170^\circ$) zum Aromaten nachgewiesen werden. Wurden die beobachteten NOE-Signale der Verbindung mit der erhaltenen Kristallstruktur abgeglichen, repräsentieren diese die beobachtete 3D-Struktur in guter Übereinstimmung. In Kombination mit einem sehr schwachen NOE-Kontakt zwischen H₃-14 und H-15 konnte die zuvor beschriebene Ringinversion nur in sehr geringem Maße nachgewiesen werden.

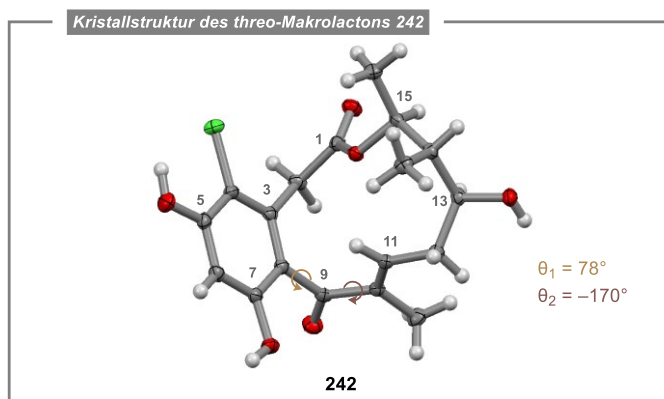
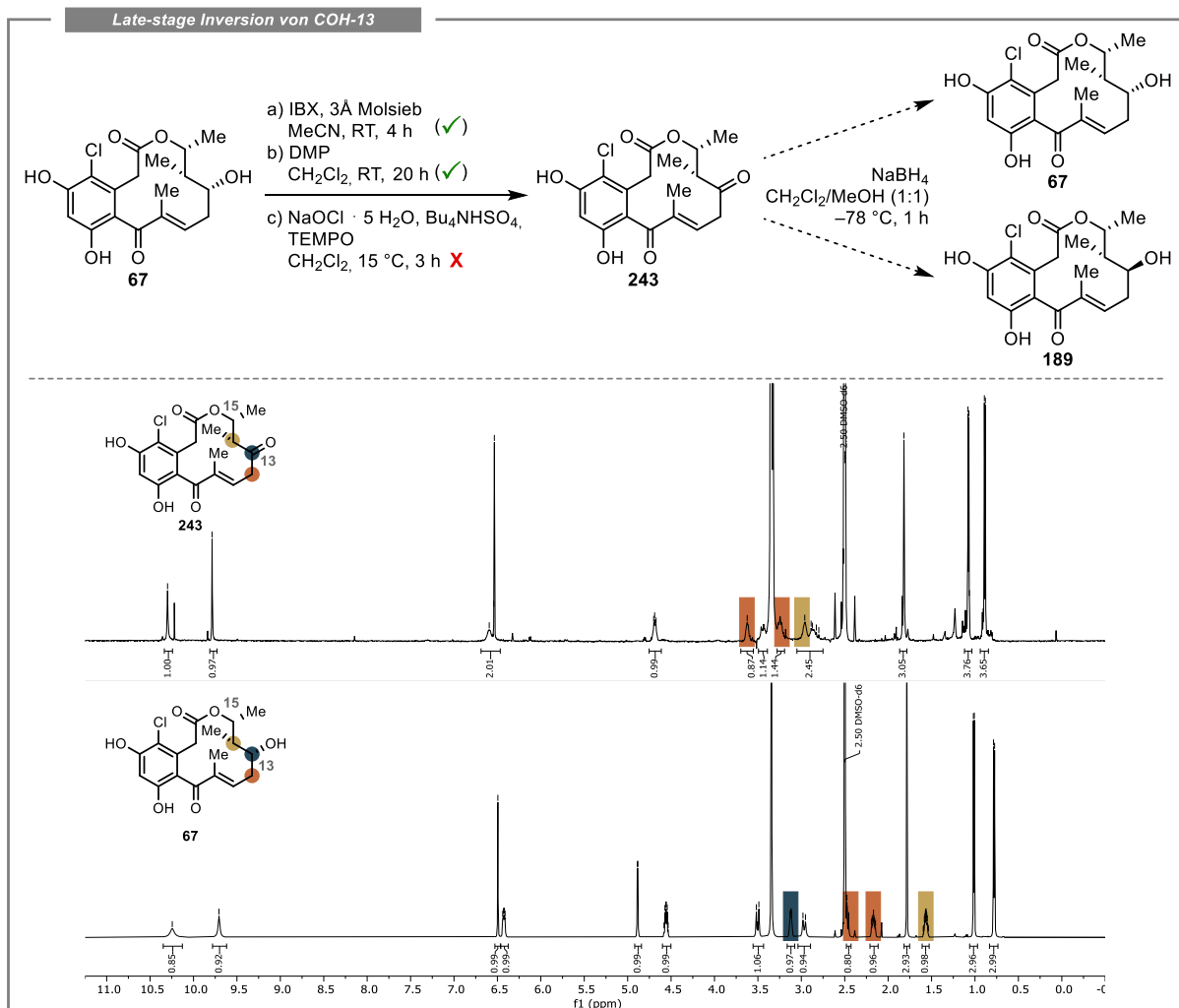


Abbildung 3.4: Erhaltene Kristallstruktur (ORTEP-Ellipsoide, 20% Wahrscheinlichkeit) des *threo*-Makrolactons **242**.
 ↷ = Torsionswinkel.

Bei einem Vergleich der Kristallstruktur des (13*S*,14*S*,15*S*)-Stereoisomers **242** mit bisher beschriebenen und in dieser Arbeit erhaltenen Kristallstrukturen der Oxacyclododecindione wurde zudem eine spiegelbildliche Anordnung der übergeordneten L-förmigen Konformation deutlich. Als ausschlaggebender Faktor dafür konnte die C-15 Konfiguration identifiziert werden, die im *threo*-Makrolacton **242** *S*-konfiguriert vorliegt, wohingegen die Referenzsubstanzen eine (15*R*)-Konfiguration aufweisen. Ähnliche Erkenntnisse ergeben sich aus den von *Elzner* erhaltenen Kristallstrukturen des (15*S*)- und (15*R*)-Curvularins,^[222] die im nachfolgenden Kapitel 3.1.7 anhand von weiteren Beispielen der Curvularin- und Oxacyclododecindion-Familien diskutiert werden.

3.1.7 Late-stage Inversion, E/Z-Isomerie und weitere Eigenschaften der 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindione

Die zuvor beschriebenen Synthesen der 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindione basieren auf den drei Schüsselschritten der *Steglich*-Veresterung, *Wittig*-Olefinierung und IFCA. Angesichts der Herausforderungen in der enantioselektiven Synthese des Triols **190** zur Herstellung des Naturstoffs **189**, wurden parallel zu diesem Zugang alternative Bedingungen untersucht, die Funktionalisierungen auf einer späten Stufe erlauben. Für die Synthese des Naturstoffs **189** sollte dafür ausgehend von dem verfügbaren Makrolacton **67** eine Oxidations-/Reduktions-Sequenz getestet werden (Schema 3.19), die in ähnlicher Form in zahlreichen Totalsynthesen zur Hydroxyinversion verwendet wurde.^[340–342] Die abschließende Reduktion des Ketons **243** in Gegenwart einer Enon-Funktionalität sollte in Anlehnung an Arbeiten von *Ward et al.* erfolgen.^[343] In der IBX-Oxidation konnte durch HPLC-MS neben dem Startmaterial **67** ein neues Signal mit einem *m/z* von 367.100 (100%) und 369.100 (38%) identifiziert werden, das dem Keton **243** zugeordnet wurde.



Schema 3.19: Ansätze zur *late-stage* Inversion von COH-13 über eine Oxidations-/Reduktions-Sequenz unter verschiedenen Bedingungen sowie einem Vergleich der ¹H-NMR Spektren (DMSO-d₆, 600 MHz) des sekundären Alkohols **67** und des Ketons **243**. (✓) = schwer reproduzierbar mit geringer Ausbeute; (✗) = kein Umsatz.

Ein Wechsel zu dem reaktiveren DMP führte zu ähnlichen Ergebnissen, weswegen im nächsten Schritt eine Isolation der unbekanntenen Verbindung erfolgen sollte. Eine Trennung der Reaktionsmischung durch Säulenchromatographie an Kieselgel scheiterte, wohingegen die Verwendung von präparativer HPLC geringe Mengen der Substanz (<1 mg bei 10 mg Startmaterial) lieferte. Im Vergleich zum Startmaterial **189** wurde im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der isolierten Verbindung eine Tieffeldverschiebung von $\text{H}_2\text{-13}$ und H-14 beobachtet, was auf eine Abschirmung der C-13 Position durch einen Elektronenzug hindeutete (Schema 3.19). Zusätzlich zeigt das $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum ein neues Signal bei 209.0 ppm, das dem entstandenen C-13 Carbonyl zugeordnet wurde und in Kombination mit den Ergebnissen der hochauflösenden Massenspektrometrie (berechnet für $[\mathbf{243}+\text{Na}]^+$: $m/z = 389.0762$, gefunden $m/z = 389.0762$) die Identität des Ketons **243** bestätigt. Die geringen Ausbeuten, die schlechte Reproduzierbarkeit und die aufwändige Trennung der Reaktionsmischung verhinderten dennoch eine umfassende Charakterisierung sowie nachfolgende Reduktionsversuche zur Synthese des gewünschten Naturstoffs **189**. Da auch die Verwendung von $\text{NaOCl} \cdot 5\text{-H}_2\text{O}$ mit TEMPO/ Bu_4NHSO_4 keine besseren Ausbeuten hervorbrachte, wurde dieser Ansatz nicht weiterverfolgt. Dennoch zeigen die Ergebnisse, dass die Einführung eines siebten sp^2 -Zentrums in die 12-gliedrigen Makrolactone des Oxacyclododecindion-Typs potentiell möglich ist und bei einer entsprechenden Optimierung der Oxidation einen Ansatzpunkt für nachfolgende Funktionalisierungen bietet.

Eine weitere Möglichkeit zur Hydroxy-Inversion auf einer späten Stufe, die in der Totalsynthese regelmäßig Verwendung findet,^[344,345] stellt die *Mitsunobu*-Reaktion dar. In Analogie zu den untersuchten Hydroxy-Inversionen des *Evans*-Produkts **163** und *Weinreb*-Amids **197** wurden im Folgenden die dort genutzten Bedingungen (vgl. Tabelle 3.2) auf das (13*R*,14*S*,15*R*)-Stereoisomer **67** übertragen. Da potentiell drei freie Hydroxygruppen als Nucleophile in der geplanten *Mitsunobu*-Inversion reagieren könnten, wobei der sekundäre C-13 Alkohol die höchste Nucleophilie aufweist, wurde ein Überschuss (3.3 Äq.) des DEAD- PPh_3 Systems und der Carbonsäure genutzt, sodass eine vollständige Umsetzung des sekundären Alkohols möglich war. Mit Chloressigsäure (**205**) wurde unter diesen Bedingungen zusätzlich zum Startmaterial **67** die Masse der Zielverbindung **244** (m/z : 445.100 (100%), 447.100 (44%), 449.000 (10%)) mittels HPLC-MS erfasst (Tabelle 3.3 Eintrag 1). Ein Wechsel zu 4-Nitrobenzoesäure (**204**) lieferte neben dem Startmaterial **67** und einigen nicht identifizierbaren Nebenprodukten zwei Signale mit identischen Massen (m/z : 540.100 (100%), 542.200 (35%) und 540.100 (100%), 542.100 (35%)) (Eintrag 2). Aufgrund der sehr ähnlichen Retentionszeit lag die Vermutung nahe, dass sich zusätzlich zum gewünschten Inversionsprodukt **244** auch das Retentionsprodukt gebildet hat. Eine Beobachtung die bei sterisch anspruchsvolleren Reaktionspartnern neben der Eliminierung zu einer typischen Nebenreaktion in der *Mitsunobu*-Reaktion zählt.^[329,346–348] Um dieser Nebenreaktion entgegenzuwirken wurde die Verwendung der kleineren P(III)-Reagenzien PnBu_3 und PMe_3 getestet (Einträge 3–6). Einzig die Verwendung von PMe_3 -DEAD in Kombination mit Chloressigsäure (**205**) führte zu einem ähnlichen Umsatz wie bei PPh_3 (vgl. Eintrag 1). Neben der Umsetzung des (13*R*,14*S*,15*R*)-Isomers **67** (postuliert von *Shang* und *Lin et al.*^[189]) in das (13*S*,14*S*,15*R*)-Isomers **189** (in dieser Arbeit überarbeitete Struktur) sollte die Inversion ebenfalls in umgekehrter Richtung getestet werden. Dafür wurde das *erythro*-Makrolacton **189** den zuvor erwähnten Bedingungen ausgesetzt (Einträge 7–9). Bei der Verwendung von Chloressigsäure (**205**) als Nucleophil und PPh_3 oder PnBu_3 konnte das Signal des gewünschten Esters **245** mittels HPLC-MS nachgewiesen werden. Wurden die beiden *threo*-Makrolactone **235** und **242** in der *Mitsunobu*-Inversion mit Chloressigsäure (**205**), DEAD und den P(III)-Reagenzien PPh_3 , PMe_3 oder PnBu_3 eingesetzt, konnte in keinem Fall die Entstehung der gewünschten Ester beobachtet werden (Einträge 10–15). Die Ursache, dass die *Mitsunobu*-Inversion

bei den *erythro*-Makrolactonen **67** und **189** erfolgreich verlief, bei den *threo*-Makrolactonen **235** und **242** jedoch kein Umsatz beobachtet wurde, wurde mit der unterschiedlichen Anordnung der Methylgruppen im aliphatischen Rückgrat begründet. Allerdings ließen die im Rahmen dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse keine endgültige Klärung dieser Vermutung zu.

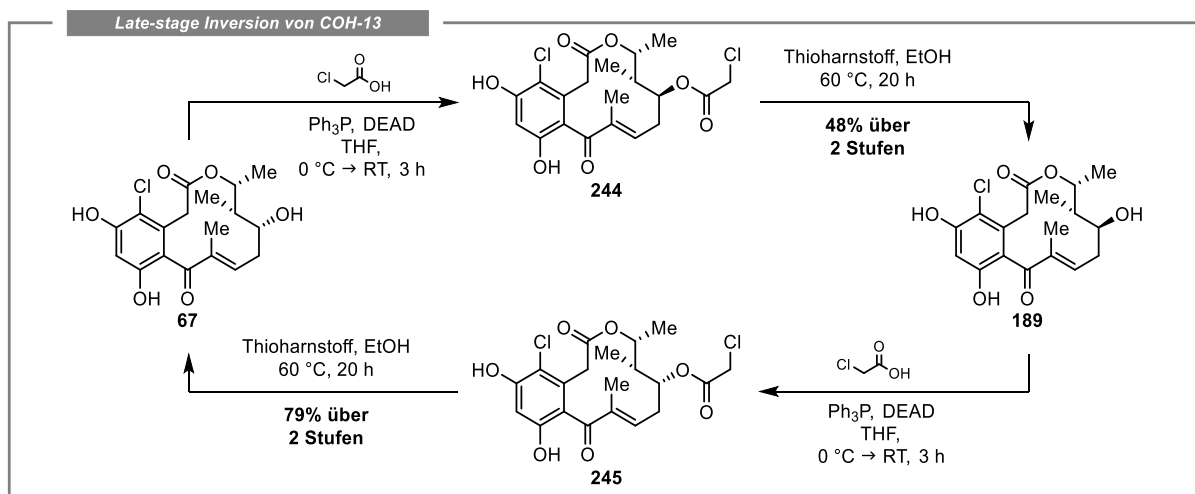
Tabelle 3.3: Ansätze der *Mitsunobu*-Reaktion zur Inversion der COH-13 Funktionalität.

Mitsunobu-Inversion					
Eintrag ^a	Alkohol	Säure	Azodi-carboxylat	Phosphor-Reagenz	Ergebnis ^b
1	67 (1.0 Äq.)	205 (3.3 Äq.)	203 (3.3 Äq.)	PPh ₃ (3.3 Äq.)	67 & 244
2	67 (1.0 Äq.)	204 (3.3 Äq.)	203 (3.3 Äq.)	PPh ₃ (3.3 Äq.)	67 , 2 x 244 , n.i. NP
3	67 (1.0 Äq.)	205 (3.3 Äq.)	203 (3.3 Äq.)	<i>n</i> Bu ₃ (3.3 Äq.)	kein Umsatz
4	67 (1.0 Äq.)	204 (3.3 Äq.)	203 (3.3 Äq.)	<i>n</i> Bu ₃ (3.3 Äq.)	kein Umsatz
5	67 (1.0 Äq.)	205 (3.3 Äq.)	203 (3.3 Äq.)	PMe ₃ (3.3 Äq.)	67 & 244
6	67 (1.0 Äq.)	204 (3.3 Äq.)	203 (3.3 Äq.)	PMe ₃ (3.3 Äq.)	kein Umsatz
7	189 (1.0 Äq.)	205 (3.3 Äq.)	203 (3.3 Äq.)	PPh ₃ (3.3 Äq.)	189 & 245
8	189 (1.0 Äq.)	205 (3.3 Äq.)	203 (3.3 Äq.)	<i>n</i> Bu ₃ (3.3 Äq.)	189 & 245
9	189 (1.0 Äq.)	205 (3.3 Äq.)	203 (3.3 Äq.)	PMe ₃ (3.3 Äq.)	kein Umsatz
10	235 (1.0 Äq.)	205 (3.3 Äq.)	203 (3.3 Äq.)	PPh ₃ (3.3 Äq.)	kein Umsatz
11	235 (1.0 Äq.)	205 (3.3 Äq.)	203 (3.3 Äq.)	<i>n</i> Bu ₃ (3.3 Äq.)	kein Umsatz
12	235 (1.0 Äq.)	205 (3.3 Äq.)	203 (3.3 Äq.)	PMe ₃ (3.3 Äq.)	kein Umsatz
13	242 (1.0 Äq.)	205 (3.3 Äq.)	203 (3.3 Äq.)	PPh ₃ (3.3 Äq.)	kein Umsatz
14	242 (1.0 Äq.)	205 (3.3 Äq.)	203 (3.3 Äq.)	<i>n</i> Bu ₃ (3.3 Äq.)	kein Umsatz
15	242 (1.0 Äq.)	205 (3.3 Äq.)	203 (3.3 Äq.)	PMe ₃ (3.3 Äq.)	kein Umsatz

^aAlkohol (2 mg), Säure und PPh₃ wurden in THF gelöst und die Reaktion auf 0 °C gekühlt, bevor das Azodicarboxylat hinzugegeben wurde. Nach 2 h wurde auf RT erwärmt und nach weiteren 14 h erfolgte die Probenentnahme zur HPLC-MS-Analyse. ^bBestimmt aus der Reaktionslösung nach 16 h durch UV-DAD-Detektion (254 nm) mit einem *Agilent Technologies 1260 Infinity II* System in Kombination mit einem Quadrupol-ESI-Massenspektrometer. Abkürzungen: n.i. = nicht identifiziert, NP = Nebenprodukt.

Aus den vorangegangenen Untersuchungen zur *Mitsunobu*-Inversion wurden die optimalen Bedingungen (Einträge 1 & 5) hochskaliert, sodass die jeweiligen Chloressigsäureester **244** und **245** isoliert und charakterisiert werden konnten (Schema 3.20). Die anschließende Spaltung der Ester erfolgte unter milden Bedingungen mit Thioharnstoff bei 60 °C. Mechanistisch wurde ein nukleophiler Angriff des Thioharnstoffs unter der Ausbildung des *S*-substituierten Thioformamidins postuliert, welches in einer intramolekularen Aminolyse den gewünschten Alkohol und Pseudothiohydantoin freisetzt.^[327] Auf diese Weise wurden die invertierten sekundären Alkohole **189** und **67** in Ausbeuten von 48% (ausgehend von **67**) und 79% (ausgehend von **189**) über zwei Stufen erhalten, wobei die spektroskopischen Daten mit den zuvor erhaltenen übereinstimmten (Schema 3.20). Angesichts der erfolgreich durchgeführten *late-stage* Inversion der COH-13 Position und mit dem Wissen, dass die

C-13 Position im Pharmakophor eine untergeordnete Rolle spielt, kann diese Position als „Anker“ für die Einführung von funktionellen Gruppen (z. B. notwendig für die Identifizierung des biologischen Targets durch „Drug-pulldown“) einen vielversprechenden Ansatz darstellen (vgl. Kapitel 3.4).



Schema 3.20: Late-stage Inversion der C-13 Position der beiden *erythro*-Makrolactone **67** und **189** durch eine Mitsunobu-Reaktion mit Chloressigsäure (**205**) und anschließenden Esterspaltung mit Thioharnstoff.

Mit den erfolgreichen Synthesen der *erythro*- und *threo*-Makrolactone (**67**, **189**, **235**, **242**) sowie einem Vergleich der erhaltenen spektroskopischen und kristallographischen Daten konnten Aussagen über die Eigenschaften der Serie der 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindione getroffen werden. Alle Verbindungen zeichnen sich durch die charakteristische übergeordnete L-Konformation, die (Z)-Konfiguration des Esters und eine nahezu senkrechte Anordnung ($\Theta_{C-7-C-8-C-9-O} = 71-90^\circ$) der leicht verdrillten Enon-Funktionalität ($\Theta_{C-9-C-10-C-11-C-12} = 169-180^\circ$) zum Aromaten aus. Ein erweiterter Vergleich mit allen bis in die Gegenwart bekannten Kristallstrukturen der Oxacyclododecindion-Familie bestätigte, mit Ausnahme der C-12 bis C-15 Region, diese auffallend ähnlichen Charakteristika.^[131,229] Zudem wurde in Abhängigkeit der Substitution des aliphatischen Grundgerüst eine Ringinversion zwischen C-13 und C-15 identifiziert, die eine Erklärung für die zuvor als unüblich eingestuftes spektroskopischen Daten des isolierten Naturstoffs liefert. Diese Substitutions- und Strukturunterschiede im aliphatischen Rückgrat beeinflussten ebenfalls die erhaltenen Ergebnisse der UV-Vis Messungen der 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindione (vgl. Abbildung 7.427 & 7.428). So konnte eine hypsochrome Verschiebung um etwa 7 nm von ≈ 368 nm für die *erythro*-Isomere **67** und **189** auf ≈ 361 nm für die *threo*-Isomere **235** und **242** beobachtet werden, die eine klare Unterscheidung zulässt. Diese Differenz wurde auf eine minimale Änderung der Eigenschaften des Aren-Enon-Chromophors infolge der *erythro*-/*threo*-Substitution zurückgeführt. Neben diesem Substitutionsmuster übt insbesondere die Konfiguration der 15-Position (R vs. S) einen Einfluss auf die erwähnte L-Konformation und deren Ausrichtung aus. Liegt eine (15R)-Konfiguration vor orientiert sich das aliphatische Rückgrat nach hinten (vgl. Abbildung 3.1 & 3.2, Kohlenstoff-Nummerierung gegen den Uhrzeigersinn), wohingegen bei einer (15S)-Konfiguration eine Ausrichtung nach vorne (vgl. Abbildung 3.4, Kohlenstoff-Nummerierung gegen den Uhrzeigersinn) erkennbar wird. Die unterschiedlichen Ausrichtungen spiegeln sich zudem in den gemessenen Drehwerten der Verbindungen wieder und ermöglichten das Aufstellen der Beziehung zwischen einer (+)-(15R)- und einer (-)-(15S)-Konfiguration (Tabelle 3.4). Eine ähnliche Beobachtung wurde von König *et al.* während der Isolation von Sekundärmetaboliten des Curvularin-Typs beschrieben, wobei das inverse Vorzeichen des Drehwerts mit einer geänderten C-15 Konfiguration begründet wurde.^[349]

Ein Zusammenhang mit der Orientierung des aliphatischen Grundgerüsts wurde in diesen Studien jedoch nicht erwähnt. Die in Tabelle 3.4 gezeigte Übersicht zwischen den Vertretern des Curvularin-Typs (oben) und den Makrolactonen der Oxacyclododecindion-Familie (unten) stützt die aufgestellte Hypothese und ermöglicht eine Beurteilung der C-15 Konfiguration basierend auf dem Vorzeichen des gemessenen Drehwerts.

Tabelle 3.4: Vergleich von literaturbekannten Drehwerten der 12-gliedrigen Phenyllessigsäurelactone aus der Curvularin- (oben) und Oxacyclododecindion-Familie (unten).

Verbindung	Drehwert	Konfiguration
(15S)-Curvularin (isoliert) ^[154]	$[\alpha]_{\text{D}}^{18}$: -36.3 (c 3.8, EtOH)	15S
(15S)-10,11-Dehydrocurvularin (isoliert) ^[349]	$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: -79.8 (c 3.0, EtOH)	15S
(15R)-10,11-Dehydrocurvularin (isoliert) ^[349]	$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: +79.1 (c 0.4, EtOH)	15R
(11S,15S)-11-Hydroxycurvularin (isoliert) ^[349]	$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$: -29.4 (c 0.33, EtOH)	15S
(11R,15R)-11-Hydroxycurvularin (isoliert) ^[349]	$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: +25.2 (c 0.26, EtOH)	15R
Sumalarin A (isoliert) ^[350]	$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -22.5 (c 0.78, MeOH)	15S
Sumalarin B (isoliert) ^[350]	$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -5.55 (c 0.36, MeOH)	15S
Sumalarin C (isoliert) ^[350]	$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -6.49 (c 0.55, MeOH)	15S
Oxacyclododecindion (20) (isoliert) ^[187]	$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +24.5 (c 0.41, MeCN)	15R
4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (65) (isoliert) ^[188]	$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: +29.1 (c 0.4, MeOH)	15R
14-Deoxyoxacyclododecindion (66) (isoliert) ^[188]	$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: +9.6 (c 0.34, CD ₃ OD)	15R
(14S,15R)-14-Deoxyoxacyclododecindion (66) (synthetisch) ^[161]	$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$: +23.0 (c 0.57, MeOH)	15R
(14R,15S)-14-Deoxyoxacyclododecindion (66) (synthetisch) ^[161]	$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$: -21.0 (c 0.55, MeOH)	15S
13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (189) (isoliert) ^[189]	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +31.0 (c 0.20, MeOH)	15R
(13R,14S,15R)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (67) (synthetisch)	$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$: +81.3 (c 0.19, MeOH)	15R
(13S,14S,15R)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (189) (synthetisch)	$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: +77.9 (c 0.20, MeOH)	15R
(13R,14S,15S)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (235) (synthetisch)	$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: -75.6 (c 0.22, MeOH)	15S
(13S,14S,15S)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (242) (synthetisch)	$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: -67.4 (c 0.23, MeOH)	15S

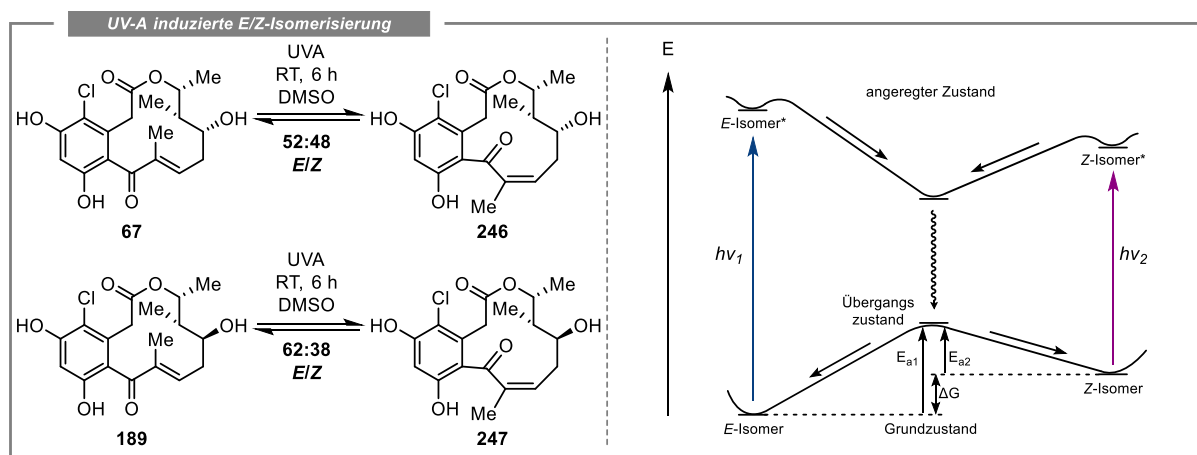
Im Rahmen der spektroskopischen Charakterisierung der dargestellten 12-gliedrigen Makrolactone konnte zusätzlich eine Licht-induzierte *E/Z*-Isomerisierung beobachtet werden. Wurden die zuvor NMR-spektroskopisch untersuchten und in DMSO- d_6 gelösten Proben über einen längeren Zeitraum unter Standardbedingungen (17–25 °C, 1 atm) gelagert, konnte nach der erneuten Aufnahme eines ^1H -NMR Spektrums ein zweiter Signalsatz identifiziert werden. Dieses Verhalten wurde erstmals während der Totalsynthese des postulierten (13*R*,14*S*,15*R*)-Stereoisomers **67**, sowohl für chlorierte und nicht chlorierte als auch Benzyl-blockierte und deblockierte Derivate (**185**, **187**, **188**, **67**) festgestellt. Obwohl zu diesem Zeitpunkt die Isolation der neu gebildeten Verbindungen mittels präparativer HPLC scheiterte, lieferten die erhaltenen NMR-Spektren der Mischungen eindeutige Hinweise für die Entstehung des *Z*-Isomers. Dazu zählen die abweichenden NOE-Kontakte im aliphatischen Grundgerüst (H-11 bis H-15) mit einem Wechsel von H-11–H₂-12, H-14 zu H-11–H₃-16, H-13, wohingegen alle anderen NOE-Kontakte sowie Kreuzsignale in weiteren 2D-NMR-Spektren identisch mit den *E*-Isomeren sind. Zusätzlich zeigten Messungen in deuteriertem MeOH und deuteriertem MeCN die weitgehende Lösungsmittelunabhängigkeit dieses Isomerisierungsprozesses. Für eine nähere Betrachtung der *E/Z*-Isomerisierung wurden die Zielverbindungen **67**, **189**, **235** und **242** über 42 d im Abstand von jeweils 7 d gemessen und das Verhältnis zwischen *E*- und *Z*-Isomeren bestimmt (Tabelle 7.3, Abbildungen 7.409–7.413). Die Lagerung der gelösten Makrolactone erfolgte unter den zuvor erwähnten Standardbedingungen. Innerhalb dieser Zeit konnte in allen Fällen die Annäherung an ein dynamisches Gleichgewicht beobachtet werden, sodass nach 42 d das *Z*-Isomer mit einem Anteil von 32–44% vorlag. Ein analoges Verhalten wurde ausgehend von den später isolierten *Z*-Isomeren **246** und **247** beobachtet. Erfolgte die Lagerung in Braunglasgefäßen konnte auch nach 42 d bei Raumtemperatur keine unerwünschte Isomerisierung beobachtet werden. Zusätzlich zeigten die Substanzen (**67**, **189**, **235**, **242**) unter Lichtausschluss eine thermische Stabilität bis zu 90 °C, während höhere Temperaturen zu einer Zersetzung der Verbindungen führten. Somit wurde ausgeschlossen, dass der thermische Reaktionsweg das Verhältnis der Doppelbindungsisomere beeinflusst. Das beobachtete Phänomen der C-10–C-11 Doppelbindungsisomerisierung wurde dementsprechend mit der Photostationarität erklärt (Schema 3.21 rechts).^[351,352] Auf Basis der zuvor erwähnten UV-Vis Spektren (vgl. Abbildung 7.428 & 7.428) wurde das Verhalten der *erythro-E*-Makrolactone **67** und **189** bei verschiedenen Wellenlängenbereichen (UV-A, UV-B, UV-C) untersucht. Während die UV-Lichtexposition der Makrolactone in MeCN zu einer Zersetzung führte, erwies sich DMSO für die beabsichtigte *E/Z*-Isomerisierung als besser geeignet (Tabelle 3.5).

Tabelle 3.5: Untersuchungen zur *E/Z*-Photoisomerisierung der endozyklischen C-10–C-11 Doppelbindung innerhalb der Oxacyclododecindione.

Eintrag ^a	Lichtquelle (Dauer)	Verbindung 67		Verbindung 189	
		<i>E</i> -Isomer [%] ^b	<i>Z</i> -Isomer [%] ^b	<i>E</i> -Isomer [%] ^b	<i>Z</i> -Isomer [%] ^b
1	UV-A (1 d)	48	52	58	42
2	UV-A (2 d)	47	53	61	39
3	UV-B (1 d)	53	47	54	46
4	UV-B (2 d)	Zersetzung	Zersetzung	Zersetzung	Zersetzung
5	UV-C (1 d)	Zersetzung	Zersetzung	Zersetzung	Zersetzung
6	UV-C (2 d)	-	-	-	-

^aDas Makrolacton (1 mg) wurde in 0.6 mL DMSO- d_6 gelöst und die Lösung in ein Quarzglas-NMR Röhrchen überführt. Das NMR-Röhrchen wurde in einem aus Quarzglas bestehenden *Schlenk*-Rohr in einem *Rayonet*[®]-Photoreaktor platziert und mit 8/16 zylindrisch angeordneten Lampen (UVA, UVB, UVC) bestrahlt. ^bDurch Integration der Signale im ^1H -NMR Spektrum wurde das Verhältnis der *E/Z*-Isomere bestimmt.

Die UV-A Bestrahlung der Makrolactone **67** und **189** lieferte nach 1 d mit 52% und 42% einen leicht erhöhten Anteil der Z-Isomere im Vergleich zu einer 42 d Tageslicht-Exposition (Tabelle 3.5, Eintrag 1). Eine Verlängerung der Bestrahlung auf 2 d führte zu keiner signifikanten Änderung der Verhältnisse (Eintrag 2). Die Verwendung von energiereicherer UV-B Strahlung ergab nach 1 d die Z-Isomere in 47% (**246**) und 46% (**247**) (Eintrag 3), wohingegen nach 2 d die Zersetzung der Makrolactone beobachtet wurde (Eintrag 4). Eine Bestrahlung mit UV-C verursachte ebenfalls die Zersetzung der beiden Makrolactone **67** und **189**. Wurden die Makrolactone **67** und **189** dem sichtbaren Licht (z. B. 427 nm, 440 nm) ausgesetzt, konnte keine Isomerisierung beobachtet werden. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse konnte eine Verkürzung der benötigten Zeit zum Erreichen des dynamischen Gleichgewichts von etwa sechs Wochen auf 6 h erzielt werden. Dadurch ergab sich die Möglichkeit der Skalierung der UV-A induzierten Isomerisierung der E-Makrolactone **67** und **189**. Die entstandenen Z-Isomere **246** und **247** konnten anschließend mittels präparativer HPLC von den jeweiligen E-Isomeren getrennt werden und waren damit für die spektroskopische, strukturelle und biologische Untersuchung verfügbar (Schema 3.21 links).



Schema 3.21: UV-A induzierte E/Z-Isomerisierung der Makrolactone **67** und **189** (links). Exemplarische Darstellung des photostationären Zustands in Anlehnung an Reusch^[353] und Tausch^[354]. Die Energien der Zustände sind exemplarisch gezeigt.

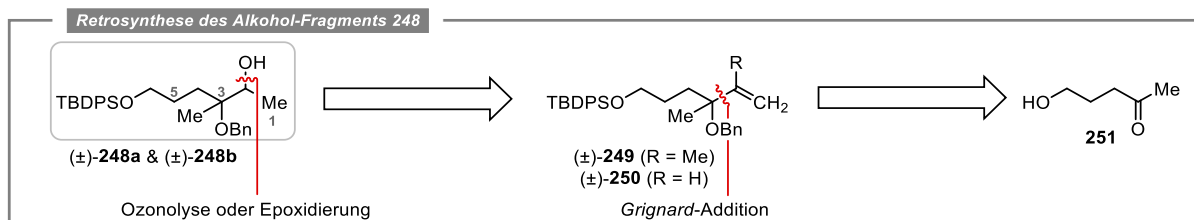
Die NMR-Spektren der isolierten Z-Isomere **246** und **247** bestätigten die zuvor beschriebene Änderung der NOE-Kontakte infolge der Doppelbindungsisomerisierung. Mit Ausnahme der „aufgedrehten“ Doppelbindung deuteten die spektroskopischen Daten auf eine sehr ähnliche 3D-Struktur im Vergleich zu den E-Isomeren **67** und **189** hin. In den UV-Vis Spektren der Z-Isomere **246** und **247** wurde sowohl in DMSO als auch in MeCN eine hypochrome Verschiebung von den E- zu den Z-Isomeren beobachtet (vgl. Abbildung 7.429 & 7.430). Die bathochrome Verschiebung der Z-Isomere in DMSO ermöglichte darüber hinaus eine eindeutige Differenzierung zu den E-Isomeren. Trotzdem verhinderte die geringe Differenz von ≈ 25 nm eine getrennte photochemische Anregung der beiden Isomere (vgl. Abbildung 7.430), wie sie in photochromen molekularen Schaltern (z. B. Azobenzole, Spiropyrane, Stilbene)^[355,356] möglich ist. Auf Basis der UV-Vis Spektren wurde vermutet, dass die UV-Absorption ($h\nu_1$ oder $h\nu_2$) des Aren-Enon-Chromophors in den Makrolactonen zu einem $\pi \rightarrow \pi^*$ oder $n \rightarrow \pi^*$ Elektronübergang führt. Die angeregten Zustände relaxieren in eine Konformation niedrigerer Energie und durch *internal conversion* in den Übergangszustand. Ausgehend davon kann sowohl das E-Isomer als auch das Z-Isomer entstehen (Schema 3.21 rechts).

3.2 Totalsynthese von Oxacyclododecindion

3.2.1 Syntheseansätze über den „klassischen“ Weg

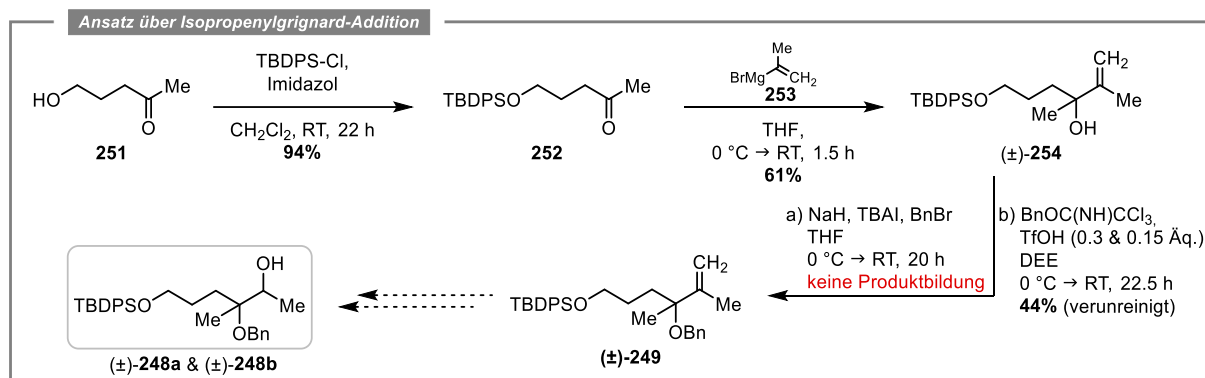
Den Ausgangspunkt für die Totalsynthese des Naturstoffs Oxacyclododecindion stellte die von *Erkel et al.* postulierte Struktur **20**,^[187] ohne Angaben zur absoluten und relativen Stereokonfiguration, sowie frühere Arbeiten zur Totalsynthese dieser Verbindung (vgl. Kapitel 1.3.3) dar. Der entscheidende Unterschied des Oxacyclododecindions (**20**) zu den bisher totalsynthetisch hergestellten Vertretern dieser Familie besteht dabei im tertiären Alkohol der C-14 Position. Dieser verhinderte schon in Arbeiten von *Weber* die Anwendung der „klassischen“ Syntheseroute über die *Steglich*-Veresterung, *Wittig*-Olefinierung und IFCA. Die Säurelabilität des tertiären Alkohols führte im Schlüsselschritt der IFCA unter verschiedenen Bedingungen zu einer unerwünschten Eliminierung, weshalb die Einführung von Schutzgruppen auf der Stufe des Ringschluss-Vorläufers getestet wurde, wobei allerdings nur Spuren der blockierten Hydroxyfunktion oder Mischungen beobachtet werden konnten.^[131] Obwohl Studien zur IFCA eines Ringschluss-Vorläufers mit blockiertem tertiären Alkohol somit nicht möglich waren, wurde dennoch ein Ansatzpunkt für weitere Forschungsarbeiten geschaffen. Im folgenden Abschnitt sollte zuerst ein Ringschluss-Vorläufer mit blockiertem tertiären Alkohol hergestellt werden, der dann unter den etablierten Bedingungen der IFCA getestet werden kann. Retrosynthetisch wurde die Zielstruktur **20** ähnlich zu den erfolgreichen Synthesen der 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindione (Kapitel 3.1) in die bereits bekannten Bausteine der Phenylelessigsäure **72** und des *Wittig*-Ylids **183** sowie in das noch unbekannte Triol-Fragment (\pm)-**248a/b** zerlegt (vgl. Schema 2.1).

Ausgehend von Pentanon **251** sollten die Benzylether (\pm)-**249** und (\pm)-**250** durch eine *Grignard*-Addition der Organomagnesiumbromide **253** oder **255** und einer anschließenden Benzyl-Blockierung des tertiären Alkohols dargestellt werden. Das gewünschte Triol (\pm)-**248a/b** könnte danach entweder durch Ozonolyse/Reduktion des Alkens (\pm)-**249** oder durch Epoxidierung/Epoxidöffnung des Alkens (\pm)-**250** erhalten werden (Schema 3.22). Die orthogonale Schutzgruppenstrategie sollte zudem die selektive Verwendung der drei Hydroxyfunktionen (C2, C-3, C-6) ermöglichen. In einer Veresterung könnte zuerst der C-2 Alkohol mit Phenylelessigsäure **72** umgesetzt werden, bevor der C-6 Alkohol nach der Deblockierung und Oxidation mit dem Ylid **183** zum entsprechenden Ringschluss-Vorläufer reagiert. Im Fall einer erfolgreichen Ringschlussreaktion sollte abschließend die Deblockierung des C-3 Alkohols zusammen mit den phenolischen Schutzgruppen erfolgen und die Zielstruktur **20** freisetzen. In Anbetracht der unbekanntenen Konfiguration des Oxacyclododecindions (**20**) wurde eine nicht stereoselektive Synthese angestrebt, in der sowohl die entstehenden *erythro*- als auch *threo*-Isomere vielversprechende Kandidaten für die biologische Evaluierung darstellen.



Schema 3.22: Retrosynthetische Analyse des Triol-Fragments (\pm)-**248a/b** zur Synthese des von *Erkel et al.* postulierten Naturstoffs **20**.^[187] Der Aufbau der C₆-Kette sollte über eine *Grignard*-Addition erfolgen, in die der C-2 Alkohol über eine Ozonolyse/Reduktion oder Epoxidierung/Epoxidöffnung eingeführt werden könnte.

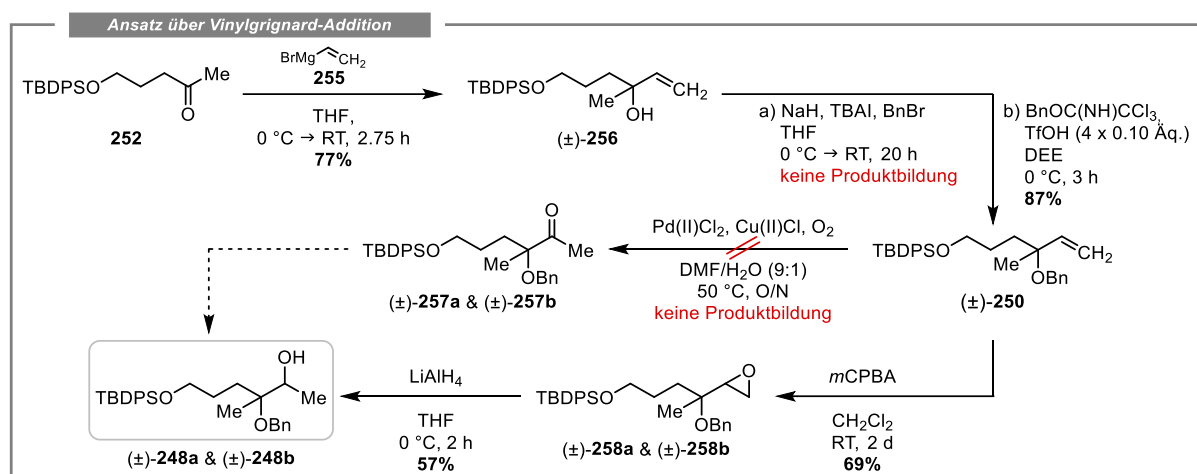
Die Synthese des Triol-Fragments (\pm)-**248a/b** startete nach einer literaturbekannten TBDPS-Blockierung des primären Alkohols **251**.^[357] Das erhaltene Keton **252** wurde in Anlehnung an *Nakata et al.* mit Isopropenylmagnesiumbromid **253** in einer *Grignard*-Addition zum gewünschten tertiären Alkohol (\pm)-**254** umgesetzt.^[358] In der anschließenden Einführung der Benzyl-Schutzgruppe nach einem Protokoll von *Sarabia et al.* konnte unter basischen Bedingungen mit Natriumhydrid, Benzylbromid und Tetrabutylammoniumiodid keine Umsetzung zum gewünschten Benzylether (\pm)-**249** beobachtet werden.^[292] Ein Wechsel zu TfOH-katalysierten Bedingungen mit Benzyl-2,2,2-Trichloracetimidat führte zur Produktbildung, wobei ebenfalls Nebenprodukte beobachtet, aber nicht identifiziert werden konnten.^[293] In Kombination mit einem Überschuss des Imidats erschwerten diese die Isolation des tertiären Benzylethers (\pm)-**249**. Nach säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel wurde eine maximale Ausbeute von 44% erreicht, wobei NMR-spektroskopisch zusätzlich Verunreinigungen nachgewiesen wurden (Schema 3.23). Aufgrund der mangelnden Reproduzierbarkeit der Benzyl-Blockierung und einer simultan entwickelten alternativen Route zur Darstellung des sekundären Alkohols (\pm)-**248a/b**, erfolgten keine weiteren Studien zur Ozonolyse und der nachfolgenden Reduktion des Alkens (\pm)-**249**.



Schema 3.23: Syntheseansatz zur Darstellung des Triol-Fragments (\pm)-**248a/b** durch die Addition von Isopropenylmagnesiumbromid **253** an das Methylketon **252**, gefolgt von einer angestrebten Ozonolyse des Alkens (\pm)-**249** zum Methylketon, das nach einer Reduktion die gewünschte Zielverbindung (\pm)-**248a/b** liefern sollte. Die Angabe (\pm)-**a** & (\pm)-**b** verdeutlicht, dass eine Diastereomerenmischung erhalten wurde.

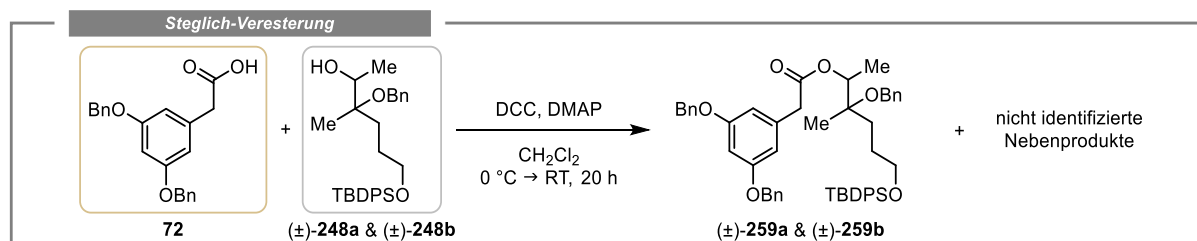
Eine alternative Syntheseroute startete mit dem zuvor hergestellten Methylketon **252**, das in einer *Grignard*-Addition mit Vinylmagnesiumbromid **255** zum tertiären Alkohol (\pm)-**256** umgesetzt wurde. Da die Einführung der Benzyl-Schutzgruppe zuvor unter basischen Bedingungen nicht erfolgreich war, wurde auch hier Benzyl-2,2,2-Trichloracetimidat in Kombination mit katalytischen Mengen TfOH getestet. Im Unterschied zur Benzyl-Blockierung des tertiären Alkohols (\pm)-**254** lieferten identische Bedingungen bei dem tertiären Alkohol (\pm)-**256** reproduzierbare Ausbeuten des Benzylethers (\pm)-**250** im Bereich von 61–87%. Auch die Abtrennung von Nebenprodukten oder eingesetzten Reagenzien konnte säulenchromatographisch an Kieselgel erfolgen. In Anlehnung an eine literaturbekannte *Wacker*-Oxidation eines terminalen Alkens sollte das Methylketon (\pm)-**257a/b** hergestellt werden.^[359] Die Verwendung von PdCl_2 , CuCl_2 und O_2 in DMF führte jedoch nicht zur gewünschten Produktbildung, vermutlich aufgrund des in Nachbarschaft lokalisierten quartären Zentrums und des dadurch erhöhten sterischen Anspruchs. Um trotzdem das terminale Alken (\pm)-**250** zur Darstellung des sekundären Alkohols (\pm)-**248a/b** nutzen zu können, wurde zuerst eine *Prileschajew*-Epoxidierung mit *m*CPBA durchgeführt.^[360] Da die Reaktion unter den Literaturbedingungen nur sehr langsam ablief, war eine zweimalige Zugabe der Percarbonsäure und eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 2 d nötig, sodass reproduzierbare Ausbeuten des Epoxids (\pm)-**258a/b** im Bereich von 56–69% erreicht werden konnten.

Im letzten Schritt auf dem Weg zum Triol-Fragment (\pm)-**248a/b** erfolgte die Epoxidöffnung mit LiAlH_4 .^[361] Während die Reaktionskontrolle durch HPLC-MS eine vollständige Umsetzung zum Produkt (\pm)-**248a/b** ohne Nebenproduktbildung vermuten ließ, variierten die Ausbeuten nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel zwischen 8–57%. Wurde das Rohprodukt wässrig aufgearbeitet und keiner säulenchromatographischen Reinigung unterzogen, konnte das leicht verunreinigte Triol-Fragment (\pm)-**248a/b** als Diastereomerenmischung in einer Ausbeute von 86% erhalten werden (Schema 3.24). Es wurde deshalb vermutet, dass die leicht sauren Eigenschaften des Kieselgels zu einer Eliminierung des Benzylethers und Folgereaktionen des entstehenden Carbeniumions führten. Dadurch konnte die schlechte Reproduzierbarkeit und die starke Abhängigkeit der Ausbeute von der Verweildauer der Substanz auf der stationären Phase erklärt werden. Auch eine Deaktivierung des Kieselgels durch die Zugabe von 1% NEt_3 zum Eluenten oder die Verwendung von *reversed-phase* Kieselgel führten zu keiner Verbesserung der Ausbeute.



Schema 3.24: Darstellung des Triol-Fragments (\pm)-**248a/b** durch eine Addition von Vinylmagnesiumbromid **255** an das Methylketon **252**, gefolgt von einer Epoxidierung des Alkens (\pm)-**250** und anschließender Epoxidöffnung durch LiAlH_4 . Die Angabe (\pm)-**a** & (\pm)-**b** verdeutlicht, dass eine Diastereomerenmischung erhalten wurde.

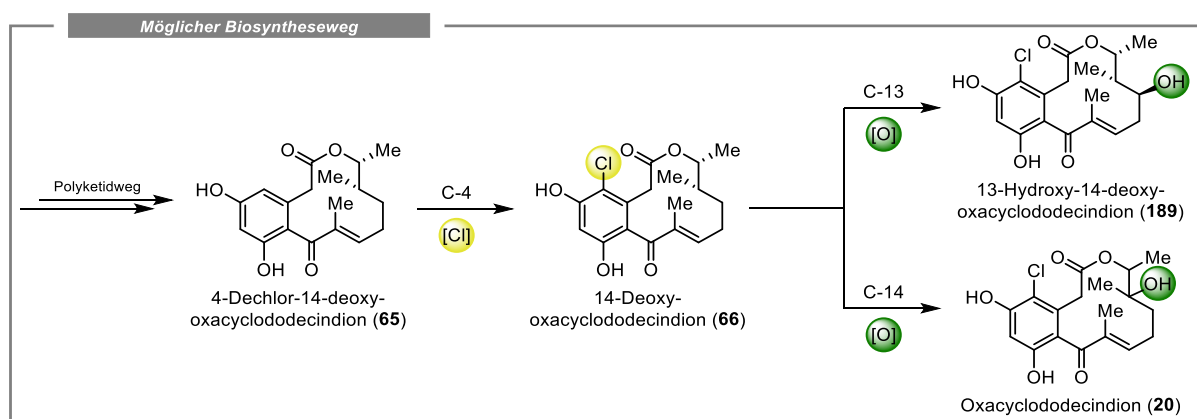
Trotz der schlechten Reproduzierbarkeit in der Synthese des Triol-Fragments (\pm)-**248a/b** konnte ausreichend Substanz für die anschließende *Steglich*-Veresterung erhalten werden (Schema 3.25). Angesichts der mangelnden Reproduzierbarkeit, der erschwerten Isolation des Esters (\pm)-**259a/b** sowie der Beobachtung nicht identifizierbarer Nebenprodukte nach der säulenchromatographischen Reinigung wurde dieser Ansatz aufgrund der Labilität der aliphatischen Seitenkette verworfen.



Schema 3.25: Angestrebte Veresterung zur Darstellung des Esters (\pm)-**248a/b** in der Totalsynthese von Oxacyclododecindion (**20**). Die Angabe (\pm)-**a** & (\pm)-**b** verdeutlicht, dass eine Diastereomerenmischung erhalten wurde.

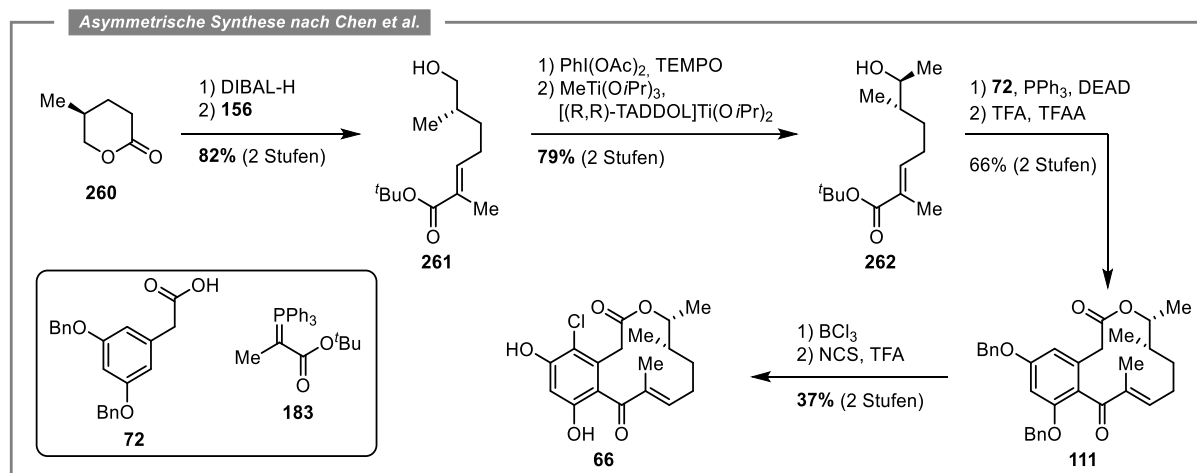
3.2.2 Synthese der Vorläufer für die biomimetische *late-stage* C–H Oxidation

Die bisherigen Ergebnisse ließen vermuten, dass das Vorhandensein der tertiären Hydroxyfunktion, ob blockiert oder frei vorliegend, nur schwer mit dem Schlüsselschritt der IFCA zu kombinieren sein würde. Es schien daher sinnvoll, die Einführung des tertiären Alkohols erst im Anschluss an eine erfolgreiche IFCA in Betracht zu ziehen. Diese Vorgehensweise ähnelt einem hypothetischen, jedoch noch nicht bestätigtem Biosyntheseweg der Oxacyclododecindion-Familie, der auf bisherigen synthetischen Arbeiten zu dieser Klasse beruht.^[161,190,362,363] Dabei dient das über den Polyketidweg erhaltene 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**65**) als Ausgangsverbindung für weitere Vertreter (Abbildung 1.13). Eine C-4 Chlorierung könnte den Zugang zu 14-Deoxyoxacyclododecindion (**66**) ermöglichen, welches nach einer biosynthetischen *late-stage* Oxidation an den Position C-13 oder C-14 die hydroxylierten Makrolactone **20** und **189** liefert (Schema 3.26).



Schema 3.26: Hypothetische Biosynthese der bisher bekannten Naturstoffe der Oxacyclododecindion-Familie. Die vermutete *late-stage* Oxidation von 14-Deoxyoxacyclododecindion (**65**) (rechts) diene als Vorbild des biomimetischen Ansatzes, der in Kapitel 3.2.2 und 3.2.3 beschrieben wird.

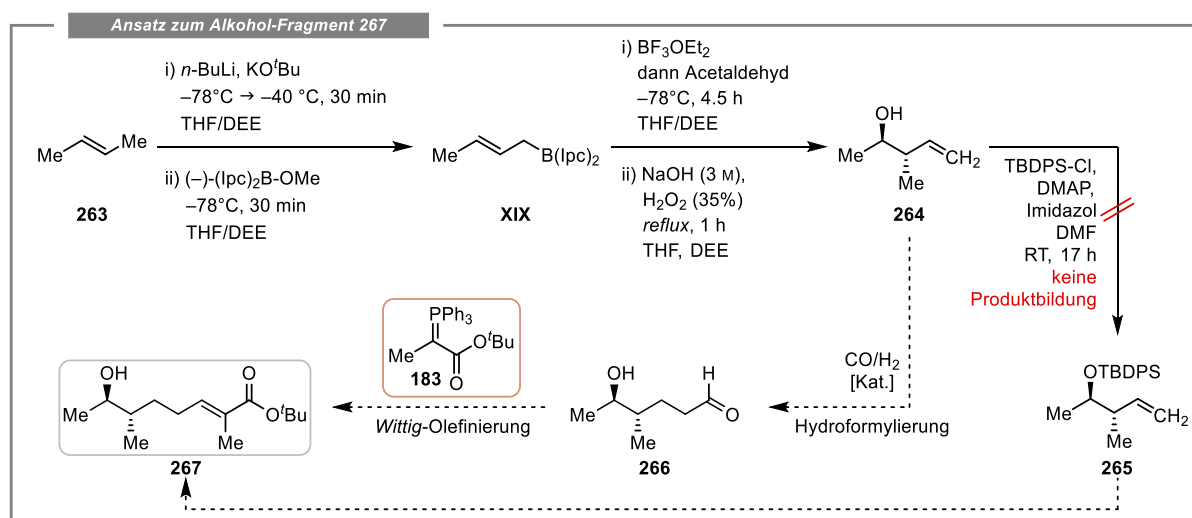
Für die Anwendung des biomimetischen Ansatzes in der Synthese von Oxacyclododecindion (**20**) sollte mit 14-Deoxyoxacyclododecindion (**66**) zuerst der vermeintliche biosynthetische Vorläufer einschließlich weiterer Derivate hergestellt werden. Um die Komplexität und die möglichen Produkte im Schritt der C–H Oxidation zu reduzieren, wurde zuerst die stereoselektive Synthese des Makrolactons **66** angestrebt, obwohl die Konfiguration des Oxacyclododecindions (**20**) zu diesem Zeitpunkt noch unbekannt war. Jiang und Chen *et al.* publizierten 2020 eine asymmetrische Synthese der Naturstoffe **65** und **66**.^[191] Ausgehend von (*S*)-5-Methyl-tetrahydropyran-2-on (**260**), das als Nebenprodukt in der großtechnischen Produktion von Steroidhormonen anfällt, konnte durch DIBAL–H Reduktion und Wittig-Olefinierung der *tert*-Butylester **261** in zwei Stufen hergestellt werden. Die anschließende TEMPO-vermittelte Oxidation und diastereoselektive Methylierung führten zum sekundären Alkohol **262**, der jedoch eine falsche Konfiguration besaß. Diese konnte im Anschluss durch eine Mitsunobu-Inversion mit Phenylessigsäure **72** in die gewünschte (*15S*)-Konfiguration überführt werden, bevor nach der IFCA das Makrolacton **111** erhalten wurde. Im letzten Abschnitt führte die BCl₃-vermittelte Benzyl-Deblockierung zu 4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**65**), das in einer elektrophilen aromatischen Chlorierung in 14-Deoxyoxacyclododecindion (**66**) überführt wurde. Somit konnten die beiden Naturstoffe **65** und **66** stereoselektiv über sieben und acht Stufen erhalten werden (Schema 3.27).



Schema 3.27: Asymmetrische Synthese der Naturstoffe **65** und **66**, veröffentlicht von *Jiang* und *Chen et al.*^[191]

Das Problem dieser Syntheseroute zur Herstellung der C–H Oxidations-Vorläufer (**111**, **287**, **66**) lag in der beschränkten kommerziellen Verfügbarkeit und dem hohen Preis (1 g = 580 €)^[364] des Startmaterials (*S*)-5-Methyl-tetrahydropyran-2-on (**260**). Aus diesen Gründen sollte zuerst eine skalierbare und stereoselektive Synthese entwickelt werden, die ausreichend Material für nachfolgende Untersuchungen in der C–H Oxidation zur Verfügung stellt.

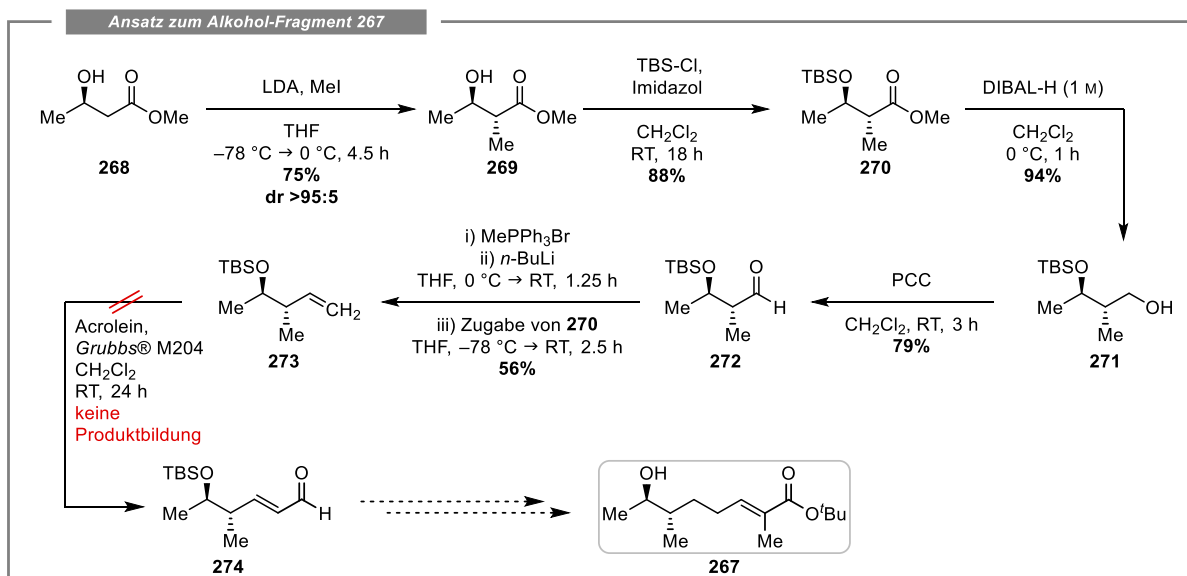
Vierengel entwickelte in ihren Arbeiten die Idee, beide Stereozentren des aliphatischen Bausteins **267** über eine Crotylierung von Acetaldehyd einzuführen.^[93] Dazu sollten die von *Brown* etablierten Bedingungen unter Zuhilfenahme von Diisopinocampheylboran genutzt werden.^[365] Analog zu den Arbeiten von *Vierengel* wurde *trans*-Buten (**263**) bei -78 °C mit der *Schlosser*-Base deprotoniert und das entstehende Kalium-(*E*)-Crotylat mit dem zugegebenen (–)-Methoxydiisopinocampheylboran unter der Ausbildung des Intermediats **XIX** zur Reaktion gebracht. Die anschließende Zugabe von Acetaldehyd sollte zu einem sesselartigen Übergangszustand führen, in dem die Stereoinformation induziert wird. Die Behandlung mit alkalischer H₂O₂-Lösung könnte den sekundären Alkohol **264** liefern, der aufgrund seiner bekannten Flüchtigkeit direkt mit TBDPS-Cl zum Silylether **265** umgesetzt werden sollte. Im erhaltenen Rohprodukt wurde jedoch weder der sekundäre Alkohol **264** noch die blockierte Variante **265** nachgewiesen (Schema 3.28).



Schema 3.28: Ansätze zur stereoselektiven Synthese des Alkohols **267** über den Schlüsselschritt der *Brown*-Crotylierung.

Ein Problem bei dieser Syntheseführung war die bereits von *Vierengel* beobachtete Flüchtigkeit und erschwerte Nachweisbarkeit des sekundären Alkohols **264**. Gelingt es in Zukunft diese Limitierungen zu überwinden wäre eine Hydroformylierung des Alkens **264** möglich, die den Zugang zu 5-Hydroxyhexanal **266** eröffnen würde. Nach der anschließenden *Wittig*-Olefinierung könnte das gewünschte Alkohol-Fragment **267** in nur drei aufeinanderfolgenden Stufen hergestellt werden, was die bisher effizienteste Syntheseroute von *Jiang* und *Cheng et al.* um eine weitere Stufe reduzieren würde.

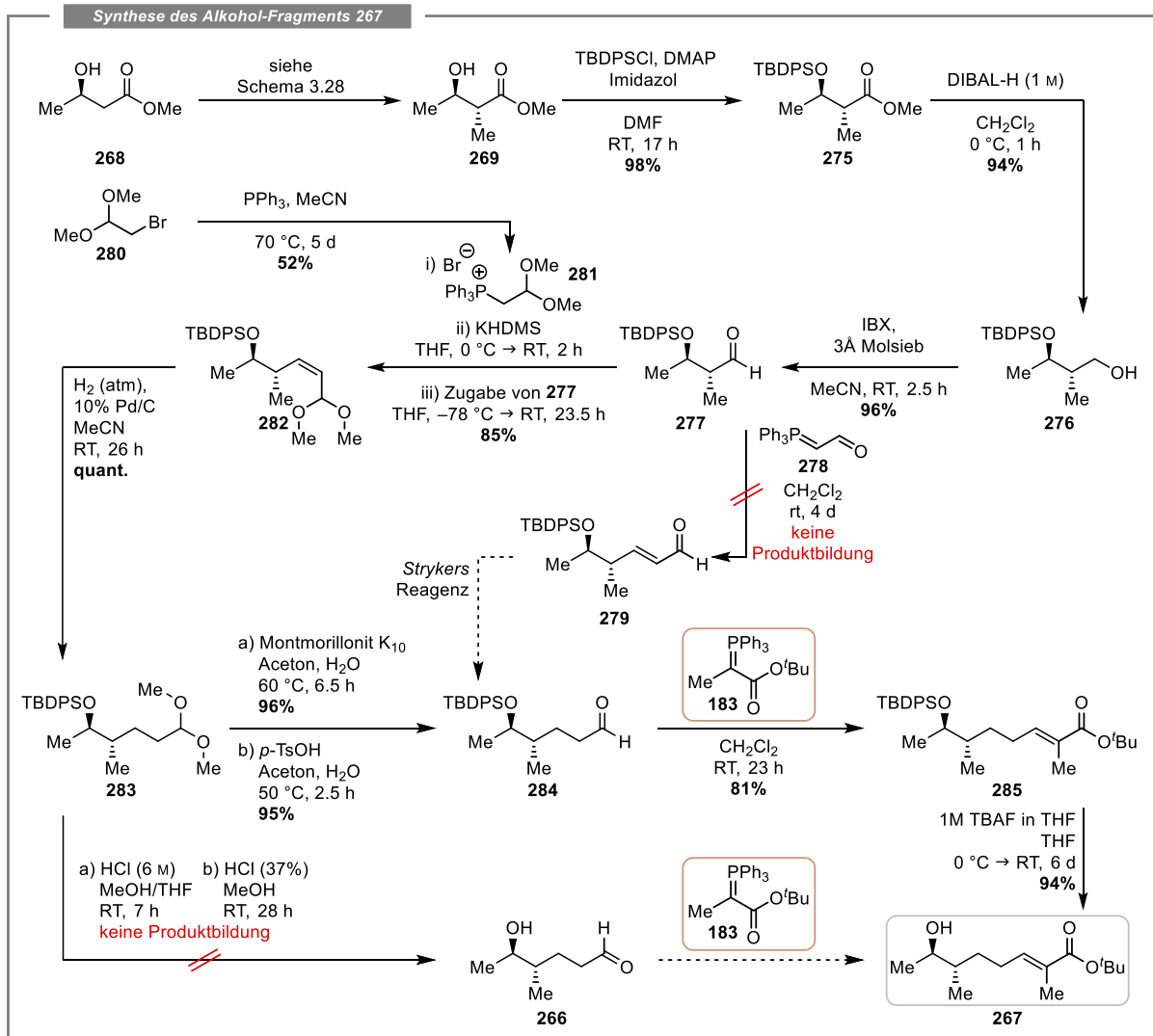
Da in den hier gezeigten Studien zunächst nicht die kürzeste und effizienteste Route angestrebt wurde, sondern vielmehr eine skalierbare Synthese entwickelt werden sollte, erfolgte eine alternative Herangehensweise auf Basis des kommerziell erhältlichen (*R*)-3-Hydroxybuttersäuremethylesters (**268**). Nach einer *Frater-Seebach*-Alkylierung des Esters **268** konnte der β -Hydroxymethylester **269** erhalten werden. Ähnlich zur Darstellung des β -Hydroxyethylesters **213** (vgl. Schema 3.13) wurde unter den Bedingungen von *Clark et al.* eine Diastereoselektivität von >95:5 mit einer Ausbeute von 75% erreicht.^[366] Nach der anschließenden Blockierung des sekundären Alkohols **269** mit TBS-Cl und der Reduktion des Esters **270** mit DIBAL-H konnte der primäre Alkohol **271** erhalten werden.^[367,368] Die in dieser Arbeit etablierten Bedingungen der IBX-Oxidation lieferten im Fall des Alkohols **271** vorwiegend eine Mischung aus dem gewünschtem Aldehyd **272** und der unerwünschten Carbonsäure, wohingegen ein Wechsel zu *Corey-Suggs* Bedingungen schließlich zur Darstellung des Aldehyds **272** in hohen Ausbeuten führte.^[195] Nach einer Vorschrift von *van de Weghe et al.* konnte das literaturbekannte Alken **273** in einer *Wittig*-Olefinierung hergestellt werden.^[368] Damit war eine Metathesereaktion zur Darstellung des Enon-Systems **274** möglich, die bereits im Ansatz der *Brown-Crotylierung* (vgl. Schema 3.29) vorgesehen war. Aufbauend auf den Arbeiten von *Vierengel*,^[93] in der eine analoge Reaktion mit dem Benzoyl-blockierten Alkohol durchgeführt wurde, sollte der Silylether **273** mit Acrolein und *Grubbs*®M204 zur Reaktion gebracht werden. Ähnlich zu den Beobachtungen von *Vierengel* zeigte sich unter diesen Bedingungen keine Produktbildung des Enons **274** (Schema 3.29).^[93]



Schema 3.29: Ansätze zur stereoselektiven Synthese des Alkohols **267** unter Verwendung der Metathesereaktion.

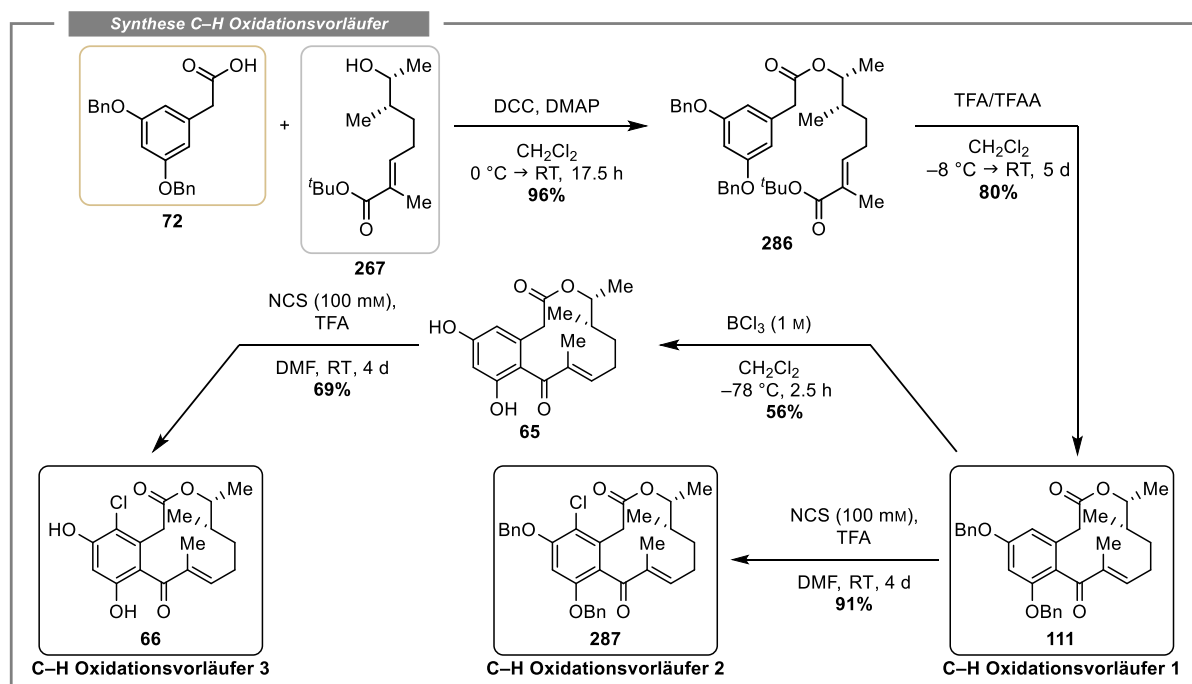
Da zeitgleich eine vielversprechendere Syntheseroute getestet wurde, die eine *Wittig*-Olefinierung mit (2,2-Dimethoxyethyl)triphenylphosphoniumbromid **281** vorsah, wurden keine weiteren Bedingungen

im Schritt der Metathese getestet. Für die erwähnte *Wittig*-Reaktion sollte der stabilere TBDPS-blockierte Aldehyd **277** anstelle des TBS-blockierten Aldehyds **272** genutzt werden, da die TBS-Schutzgruppe in den zuvor beschriebenen Stufen (Schema 3.29: DIBAL-Reduktion, Oxidation, *Wittig*-Olefinierung) in der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel zur Zersetzung neigte. Durch TBDPS-Blockierung des sekundären Alkohols **269**,^[369] DIBAL-H Reduktion des Methylsters **275**^[369] und anschließender IBX-Oxidation des Alkohols **276** konnte der gewünschte TBDPS-blockierte Aldehyd **277** über drei Stufen mit einer Ausbeute von 77% erhalten werden. Die C₂-Kettenverlängerung sollte zuerst in einer *Wittig*-Olefinierung des Aldehyds **277** mit (Triphenylphosphoranyliden)acetaldehyd (**278**) erfolgen.^[207] Das gewünschte Enal **279** konnte nur in Spuren nachgewiesen werden, was eine nachfolgende regioselektive Reduktion des konjugierten Systems **279** zum Aldehyd **284** im präparativen Maßstab verhinderte.^[370] Aus diesem Grund sollte die *Wittig*-Olefinierung mit einem maskierten Aldehyd stattfinden. Dafür wurde 2-Bromo-1,1-dimethoxyethan (**280**) mit PPh₃ umgesetzt, sodass das Phosphonium-Salz **281** für die nachfolgende Olefinierung erhalten werden konnte.^[371] Die Deprotonierung des Phosphonium-Salzes **281** führte zur *in situ* Darstellung des nichtstabilisierten Ylids, welches mit Verbindung **277** zum Alken **282** reagierte. In Anlehnung an *Overman et al.*, die ein vergleichbares ungesättigtes System unter hydrogenolytischen Bedingungen reduzierten,^[372] wurde das Alken **282** in MeOH gelöst und mit 10% Pd/C und H₂ behandelt. Nach 20 h wurde die Reaktion beendet und im Anschluss an die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel konnten 97% der Zielverbindung **283** erhalten werden, die allerdings durch verschiedene Nebenprodukte verunreinigt war. Diese Beobachtung wurde auf eine Instabilität der TBDPS-Gruppe unter hydrogenolytischen Bedingungen zurückgeführt, was sich mit einer Publikation von *Sajiki und Hirota et al.* deckt, in der Silylether in Abhängigkeit des verwendeten Lösungsmittels eine Pd/C-katalysierte Spaltung eingehen können.^[373] Die Verwendung von protischen Lösungsmitteln (MeOH, EtOH, ^tBuOH, H₂O) führte überwiegend zur Deblockierung der Silyl-Schutzgruppe, wohingegen in aprotischen Lösungsmitteln (Toluol, EtOAc, MeCN) keine derartigen Nebenreaktionen beobachtet wurden.^[373] Ein durch diese Studien inspirierter Wechsel des Lösungsmittels von MeOH zu EtOAc resultierte in einer niedrigeren Nebenproduktbildung, sodass die Zielverbindung **283** in 92% erhalten wurde. Wurde trockenes MeCN als Lösungsmittel verwendet, konnte die Zielverbindung **283** in einer quantitativen Ausbeute erhalten und die Nebenproduktbildung auf <5% begrenzt werden. In Anlehnung an die Syntheseroute von *Jiang und Chen et al.* (Schema 3.27), die das Lactol-Gleichgewicht zwischen azyklischer und zyklischer Form nutzten, wurde eine simultane Deblockierung des TBDPS-Alkohols und des maskierten Aldehyds mit HCl (37% & 6 M) getestet. Das gewünschte 5-Hydroxyhexanal **266** (Gleichgewicht mit der Lactolform) konnte allerdings nicht erhalten werden, was den direkten Zugang zum Alkohol-Baustein **267** über eine *Wittig*-Olefinierung verhinderte. Stattdessen erfolgte zuerst die Hydrolyse des Acetals **283**, wobei sowohl die Verwendung von Montmorillonit K₁₀ als auch *p*-TsOH zu sehr guten Ausbeuten (95–96%) des Aldehyds **284** führten.^[374,375] Die anschließende *Wittig*-Olefinierung mit dem bekannten Ylid **183** liefert den *tert*-Butylester **285**.^[191] Im letzten Schritt zum Alkohol-Baustein **267** erfolgte eine TBDPS-Deblockierung mit TBAF. Da die Reaktion nur sehr langsam ablief, war die doppelte Zugabe von TBAF (2 x 1.30 Äq.) und eine Verlängerung der Reaktionsdauer auf 6 d notwendig, um einen annähernd vollständigen Umsatz zu erreichen. Damit ist die Herstellung des sekundären Alkohols **267** mit neun Stufen (vgl. *Jiang und Chen et al.* vier Stufen)^[191] zwar deutlich länger als die literaturbekannte Synthese, allerdings beinhaltet die durchgeführte Route präparativ skalierbare Stufen mit durchgehend guten bis exzellenten Ausbeuten (75–100%), die eine Synthese im Multigram-Maßstab (>2 g der Zielverbindung **267**) mit einer Gesamtausbeute von 41% ermöglichten (Schema 3.30).



Schema 3.30: Skalierbare und stereoselektive Synthese des Bausteins **267**.

Das erhaltene Alkohol-Fragment **267** konnte mit Phenylelessigsäure **72** in einer *Steglich*-Veresterung zum Ringschluss-Vorläufer **286** umgesetzt werden. Da ausreichend Material für die Studien zur C–H Oxidation benötigt wurde, musste auch die IFCA in einem größeren Maßstab durchgeführt werden. Dafür sollten zunächst 4.38 mmol (2.51 g) des *tert*-Butylesters **286** umgesetzt werden. Durch die hohe Verdünnung in der von *Tauber* ermittelten optimalen Konzentration von ≈ 0.66 mM waren für 4.38 mmol Startmaterial **286** insgesamt 7 L CH₂Cl₂ nötig. Um diese Menge auch präparativ bewältigen zu können, wurde der Ansatz auf zwei 6 L Einhalskolben aufgeteilt. Nach 5 d Reaktionszeit erfolgte die getrennte Neutralisation beider Reaktionslösungen, die anschließend mit gesättigter NaHCO₃-Lösung extrahiert und danach vereint wurden. Nach der säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurde das Makrolacton **111** als erster geeigneter Vorläufer für eine C–H Oxidation in einer Ausbeute von 80% erhalten. Die Synthese eines zweiten Vorläufers **287** erfolgte durch elektrophile aromatische NCS-Chlorierung in einer Ausbeute von 91%. Der Naturstoff **66** als vermeintlicher biosynthetischer Vorläufer wurde in einer zweistufigen Sequenz aus BCl₃-vermittelter Benzyl-Deblockierung und NCS-Chlorierung des Makrolactons **65** in einer Ausbeute von 39% erhalten (Schema 3.31).

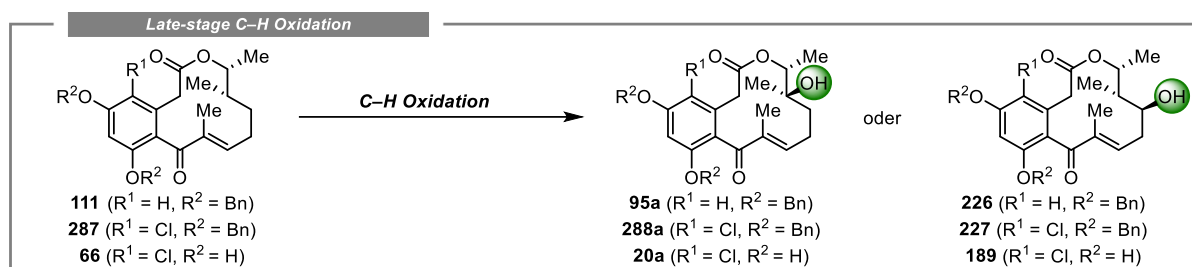


Schema 3.31: Synthese der drei C–H Oxidations-Vorläufer **111**, **287** und **66** unter Verwendung der Schlüsselschritte der *Steglich*-Veresterung und IFCA, basierend auf den Arbeiten von *Jiang* und *Chen et al.*^[191]

Zusammenfassend eröffnete diese Syntheseroute den Zugang zu den drei Vorläufern **111**, **287** und **66**, die sich im Substitutionsgrad (OH-blockiert/frei, (nicht-) halogeniert) des Resorcinols unterscheiden. Diese Unterschiede bestimmen die elektronischen Eigenschaften des aromatischen Rückgrates, die eine nachfolgende C–H Oxidation maßgeblich beeinflussen könnten. Zusätzlich muss erwähnt werden, dass die Makrolactone **111**, **287** und **66** weitere Funktionalitäten (z. B. Enon-Einheit) beinhalten, die sich störend auf die gewünschte Transformation auswirken könnten und deshalb berücksichtigt werden müssen.

3.2.3 Synthesansätze zur biomimetischen *late-stage* C–H Oxidation

Mit der Synthese der Makrolactone **111**, **287** und **66** konnten drei Vorläufer für eine *remote* C–H Oxidation erhalten werden. In diesem Kapitel sollten diese oxidativen Bedingungen ausgesetzt werden, die bereits in der Literatur zur Funktionalisierung komplexer Substrate verwendet wurden und eine Einführung einer Hydroxy-Funktionalität in das aliphatische Rückgrat ermöglichen könnten. Der Idealfall in der geplanten Funktionalisierung der hydroxylierten Makrolactone umfasst dabei nicht nur eine Oxidation in C-14 Position zur Darstellung von Oxacyclododecindion (**20**), sondern auch eine C-13 Oxidation, wodurch ein Zugang zu dem Naturstoff 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**) möglich wäre (Schema 3.32).



Schema 3.32: Exemplarische Darstellung der *remote* C(sp³)–H Oxidation zur Einführung einer Hydroxyfunktion in das aliphatische Rückgrat der Makrolactone des Oxacyclododecin-Typs.

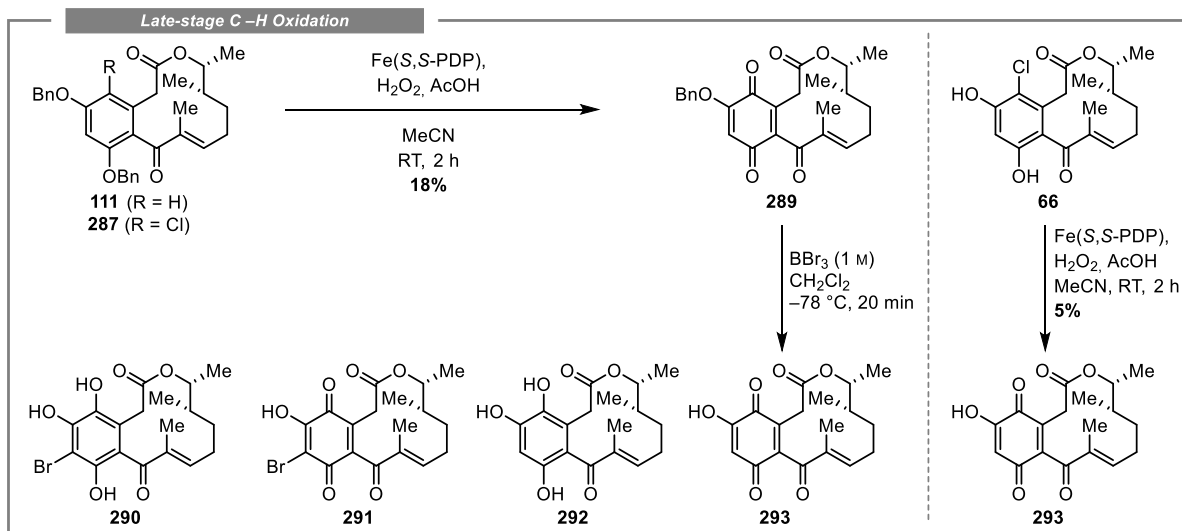
Inspiziert durch die Arbeiten von *White et al.* (vgl. Kapitel 1.4) die eine Differenzierung von C(sp³)–H Bindungen auf Basis von elektronischen, sterischen und stereoelektronischen Eigenschaften ermöglichen, startete das *Screening* mit verschiedenen *White*-Katalysatoren (Tabelle 3.6).^[233,255,260,261] Bei einer Bewertung des Oxacyclododecindion-Grundgerüsts in Bezug auf die unterschiedlichen C(sp³)–H Bindungen, die unter diesen Bedingungen oxidiert werden könnten, erfolgte in den Vorläufermolekülen **111**, **287** und **66** eine Eingrenzung auf die Positionen C-12 bis C-14. Diese Positionen befinden sich zum einen entfernt von elektronenziehenden Gruppen und sind nach der von *Opatz et al.* erhaltenen Kristallstruktur des 14-Deoxyoxacyclododecindions (**66**) auch sterisch für eine C–H Oxidation erreichbar.^[161] Da die benzyliche C-2 Position gleichzeitig eine elektronenziehende Ester-Funktionalität in Nachbarschaft aufweist, sollte diese trotz einer geringeren Bindungsdissoziationsenergie unter den gegebenen Bedingungen keine Nebenreaktionen eingehen. Allerdings mussten die zuvor erwähnte Enon-Einheit und das elektronenreiche Resorcinol-Motiv im Hinblick auf die Bildung von Nebenprodukten berücksichtigt werden. Das erste getestete System, welches bekannt für tertiäre (3°) C–H Oxidationen in elektronenreichen Umgebungen ist, nutzt Fe(*S,S*-PDP) oder Fe(*R,R*-PDP) in Kombination mit AcOH und H₂O₂.^[255] Wurden die Makrolactone **111** und **287** diesen literaturbekannten Bedingungen und dem *single addition* Protokoll ausgesetzt, konnte durch HPLC-MS neben dem Startmaterial **111** ein neues Signal mit einem *m/z* von 423.200 (100%) und 445.200 (14%) erfasst werden (Tabelle 3.6, Einträge 1–2).^[255] Das Derivat **111** zeigte mit 43–44% im Vergleich zum Chlor-substituierten Makrolacton **287** mit 8–11% einen deutlich höheren Umsatz hin zur unbekanntem Verbindung, wohingegen bei der Verwendung des Naturstoffs **66** keine Reaktion beobachtet wurde. Daraus konnte eine starke Abhängigkeit von der Substitution des Aromaten abgeleitet werden, die im Fall des elektronenreichsten Aromaten die höchsten Umsätze zeigte. Um diese Beobachtung weiter zu untersuchen, erfolgte zunächst ein Wechsel zum *iterative addition* Protokoll, das bei allen drei Makrolactonen **111**, **287** und **66** zu erhöhten Umsätzen führte (Einträge 3–4).^[255]

Tabelle 3.6: Screening-Ergebnisse der *late-stage* C–H Oxidation der Makrolactone **111**, **287** und **66** unter *White*-Bedingungen.

Methoden ^a	von 111 ^{b,c}	von 287 ^{b,c}	von 66 ^{b,c}
1. Fe(<i>S,S</i> -PDP) (5mol%), AcOH (0.50 Äq.), H ₂ O ₂ (1.20 Äq.) in MeCN ^[255]	43% von 1,4-BQ 289 ; 37% SM 111 ; Rest: n.i.	8% von 1,4-BQ 289 ; 90% SM 287	keine Reaktion
2. Fe(<i>R,R</i> -PDP) (5mol%), AcOH (0.50 Äq.), H ₂ O ₂ (1.20 Äq.) in MeCN ^[255]	44% von 1,4-BQ 289 ; 36% SM 111 ; Rest: n.i.	11% von 1,4-BQ 289 ; 86% SM 287	keine Reaktion
3. Fe(<i>S,S</i> -PDP) (3x5mol%), AcOH (3x0.50 Äq.), H ₂ O ₂ (3x1.20 Äq.) in MeCN ^[255]	100% Umsatz, 71% von 1,4-BQ 289	35% von 1,4-BQ 289 ; 61% SM 287	17% von 1,4-BQ 293 ; 54% SM 66 ; Rest: n.i.
4. Fe(<i>R,R</i> -PDP) (3x5mol%), AcOH (3x0.50 Äq.), H ₂ O ₂ (3x1.20 Äq.) in MeCN ^[255]	100% Umsatz, 67% von 1,4-BQ 289	39% von 1,4-BQ 289 ; 59% SM 287	3% von 1,4-BQ 293 ; 63% SM 66 ; Rest: n.i.
5. Fe(<i>S,S</i> -PDP) (2mol%), AcOH (2.00 Äq.), H ₂ O ₂ (0.20 Äq.) in HFIP ^[376]	7% von 1,4-BQ 289 ; 89% SM 111	keine Reaktion	keine Reaktion
6. Fe(<i>R,R</i> -PDP) (2mol%), AcOH (2.00 Äq.), H ₂ O ₂ (0.20 Äq.) in HFIP ^[376]	6% von 1,4-BQ 289 ; 90% SM 111	keine Reaktion	keine Reaktion
7. Mn(<i>S,S</i> -PDP) (5mol%), AcOH (14.0 Äq.), H ₂ O ₂ (2.50 Äq.) in MeCN ^[259]	14% von 1,4-BQ 289 ; 78% SM 111	10% von 1,4-BQ 289 ; 82% SM 287	keine Reaktion
8. Mn(<i>R,R</i> -PDP) (5mol%), AcOH (14.0 Äq.), H ₂ O ₂ (2.50 Äq.) in MeCN ^[259]	21% von 1,4-BQ 289 ; 66% SM 111	20% von 1,4-BQ 289 ; 69% SM 287	keine Reaktion
9. Mn(<i>S,S</i> -PDP) (10mol%), Cl ₂ CH ₂ CO ₂ H (15.0 Äq.), H ₂ O ₂ (5.00 Äq.) in MeCN ^[259]	27% von 1,4-BQ 289 ; Rest: n.i.	32% von 1,4-BQ 289 ; 47% SM 287 ; Rest: n.i.	17% von 1,4-BQ 293 ; 67% SM 66
10. Mn(<i>R,R</i> -PDP) (10mol%), Cl ₂ CH ₂ CO ₂ H (15.0 Äq.), H ₂ O ₂ (5.00 Äq.) in MeCN ^[259]	27% von 1,4-BQ 289 ; Rest: n.i.	42% von 1,4-BQ 289 ; 28% SM 287 ; Rest: n.i.	13% von 1,4-BQ 293 ; 71% SM 66
11. Mn(<i>S,S</i> -PDP) (10mol%), Cl ₂ CH ₂ CO ₂ H (15.0 Äq.), H ₂ O ₂ (5.00 Äq.) in HFIP ^[259]	49% von 1,4-BQ 289 ; 34% SM 111	31% von 1,4-BQ 289 ; 63% SM 287	8% von 1,4-BQ 293 ; 86% SM 66
12. Mn(<i>R,R</i> -PDP) (10mol%), Cl ₂ CH ₂ CO ₂ H (15.0 Äq.), H ₂ O ₂ (5.00 Äq.) in HFIP ^[259]	36% von 1,4-BQ 289 ; 50% SM 111	32% von 1,4-BQ 289 ; 63% SM 287	14% von 1,4-BQ 293 ; 55% SM 66 ; Rest: n.i.
13. Mn(<i>S,S</i> -CF ₃ -PDP) (5 mol%), Cl ₂ CH ₂ CO ₂ H (15.0 Äq.), H ₂ O ₂ (10.0 Äq.) in MeCN ^[261]	44% von 1,4-BQ 289 ; Rest: Nebenprodukte	14% von 1,4-BQ 289 ; 68% SM 287	12% von 1,4-BQ 293 ; 75% SM 66
14. Mn(<i>R,R</i> -CF ₃ -PDP) (5mol%), Cl ₂ CH ₂ CO ₂ H (15.0 Äq.), H ₂ O ₂ (10.0 Äq.) in MeCN ^[261]	40% von 1,4-BQ 289 ; Rest: Nebenprodukte	25% von 1,4-BQ 289 ; 48% sm 7, Rest: n.i.	7% von 1,4-BQ 293 ; 26% SM 66 , Rest: n.i.
15. Mn(<i>S,S</i> -CF ₃ -PDP) (5mol%), Cl ₂ CH ₂ CO ₂ H (15.0 Äq.), H ₂ O ₂ (10.0 Äq.) in HFIP ^[261]	34% von 1,4-BQ 289 ; 32% SM 111 , Rest: n.i.	28% von 1,4-BQ 289 ; 55% SM 287	18% von 1,4-BQ 293 ; 44% Epoxid, Rest: n.i.
16. Mn(<i>R,R</i> -CF ₃ -PDP) (5mol%), Cl ₂ CH ₂ CO ₂ H (15.0 Äq.), H ₂ O ₂ (10.0 Äq.) in HFIP ^[261]	47% von 1,4-BQ 289 ; 13% SM 111 , Rest: n.i.	27% von 1,4-BQ 289 ; 36% SM 287 , Rest: n.i.	10% SM 66 , Rest: n.i.
17. AcOH (3x0.50 Äq.), H ₂ O ₂ (3x1.20 Äq.) in MeCN	keine Reaktion	keine Reaktion	keine Reaktion
18. Cl ₂ CH ₂ CO ₂ H (15.0 Äq.), H ₂ O ₂ (10.0 Äq.) in MeCN	keine Reaktion	keine Reaktion	keine Reaktion

^aIn Anlehnung an die angegebene Literatur durchgeführt. ^bBestimmt durch UV-DAD-Detektion (254 nm) mit einem *Agilent Technologies 1260 Infinity II* System in Kombination mit einem Quadrupol-ESI-Massenspektrometer. ^cAbkürzungen: BQ = Benzochinon, SM = Startmaterial, n.i. = nicht identifiziert, NP = Nebenprodukt die infolge einer Oxidation entstehen.

Bei den Makrolactonen **111** und **287** wurde eine Steigerung des Umsatzes auf 67–71% (**111**) und 35–39% (**287**) nachgewiesen. Der elektronenärmere Naturstoff **66** zeigte unter diesen Bedingungen ebenfalls ein neues Signal mit einem m/z von 333.100 (100%) und 355.100 (43%), was auf eine ähnliche Transformation hindeutete. Die gesteigerten Umsätze ermöglichten die Hochskalierung der Reaktionen, um die gebildeten Nebenprodukte zu isolieren und zu identifizieren. Ausgehend vom Makrolacton **111** konnte unter oxidativen Bedingungen (Eintrag 3) das Benzochinon **289** erhalten werden. Mechanistisch wurde vermutet, dass zuerst eine Oxidation des elektronenreichen Aromaten zum Radikalkation eintritt, die von einer Debenzylierung in der C-7 Position gefolgt wird. Im zweiten Teil erfolgt die Weiteroxidation des phenolischen Systems zum 1,4-Benzochinon **289**. Analog dazu und unter Abspaltung eines Chlorids findet die Oxidation des Makrolactons **287** zu dem 1,4-Benzochinon **289** statt. Eine solche Oxidation von substituierten Phenolen wurde bereits in zahlreichen Studien an einer Vielzahl von Substraten und unter diversen Reaktionsbedingungen durchgeführt.^[377–380] Um den Einfluss des benzochinoiden Systems auf die biologische Aktivität zu untersuchen, sollte eine Debenzylierung des Benzochinons **289** mit BCl_3 zum freien Resorcinol erfolgen, die jedoch auch bei höheren Temperaturen keinen Umsatz zeigte. Erst mit der Verwendung der reaktiveren Lewis-Säure BBr_3 konnte innerhalb von wenigen Minuten (5–10 min) die Deblockierung der Benzyl-Schutzgruppe und damit die Darstellung des 1,4-Benzochinons **293** erfolgen.^[381] Zusätzlich wurden drei weitere Nebenprodukte, **290**, **291** und **292**, isoliert und charakterisiert, die aus einem nukleophilen Angriff von Br^- und/oder einer Reduktion des Benzochinon **293** resultieren. Auf Basis von literaturbekannten Prozessen wurde vermutet, dass im Schritt der Deblockierung Bromid-Ionen entstehen, die zu einer nukleophilen Addition führen.^[382,383] Oxidation und Reduktion liefern dann die 1,4-Benzochinone **291** und **293** sowie die Trihydroxybenzole **290** und **292** (Schema 3.33 links). Ein alternativer Zugang zum 1,4-Benzochinon **293** konnte erreicht werden, indem der Naturstoff **66** unter den zuvor genutzten Bedingungen (Eintrag 3) oxidiert wurde (Schema 3.33 rechts).



Schema 3.33: Erhaltene Oxidationsprodukte unter Verwendung von Fe(S,S-PDP) in Kombination mit H_2O_2 und AcOH . Die fehlende Reproduzierbarkeit verhinderte eine Angabe von repräsentativen Ausbeuten in der Benzyl-Deblockierung.

Im Anschluss an die Identifikation der Nebenprodukte sollte die beobachtete Oxidation des Aromaten unterdrückt und gleichzeitig die Möglichkeit erhöht werden, eine Oxidation des aliphatischen Rückgrates zu erreichen. In einer ersten Idee wurde unter literaturbekannten Bedingungen 1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol (HFIP) verwendet, dass durch die Ausbildung von

Wasserstoffbrückenbindungen für eine elektronische Deaktivierung des Resorcinols sorgen sollte. Abgesehen von einer schwächer auftretenden Oxidation des Makrolactons **111** (6–7%) wurden keine weiteren Reaktionen beobachtet, was zum einen die zuvor getätigte Vermutung der elektronischen Deaktivierung bestätigte, aber keinen Ansatz zur gewünschten C(sp³)–H Oxidation lieferte (Einträge 5–6).^[271,376] Um das Problem der C(sp³)–H Oxidation in Gegenwart oxidationsanfälliger Aromaten zu überwinden, entwickelten *White et al.* Mn-basierte Katalysatorsysteme mit niedrigeren Redoxpotentialen (vgl. Kapitel 1.4).^[259,261] Die Anwendung von Mn(S,S-PDP) und Mn(R,R-PDP) in Kombination mit AcOH und H₂O₂ konnte eine Oxidation des elektronenreichen Aromaten in den Makrolactonen **111** und **287** trotzdem nicht vollständig unterdrücken, da das Benzochinon **289** in einem moderaten Umsatz von 10–21% gebildet wurde (Einträge 7–8). Ist hingegen der Naturstoff **66** als Startmaterial genutzt worden, konnte keine Oxidationsreaktion beobachtet werden (Einträge 7–8). Bei der Verwendung der azideren Chloressigsäure als Additiv konnte eine zum *iterative addition* Protokoll vergleichbare Umsetzung beobachtet werden (Einträge 9–10). Ein Lösungsmittelwechsel zu HFIP und die beabsichtigte elektronische Deaktivierung lieferten gleichbleibende oder höhere Umsetzungen zum benzochinoiden System, was im Gegensatz zu den Beobachtungen mit Fe(PDP)-Katalysatoren steht (Einträge 11–12). Neben dem PDP-Liganden beschreiben *White et al.* den Einsatz des sterisch anspruchsvolleren CF₃-PDP Liganden, der eine erhöhte Selektivität gegenüber der 2° C(sp³)–H Oxidation aufweist (vgl. Kapitel 1.4).^[261] Dieser sollte ebenfalls in Form von Mn(CF₃-PDP) an den Vorläufern **111**, **287** und **66** getestet werden. Dabei konnte die Bildung der 1,4-Benzochinone **289** und **293** in vergleichbaren Anteilen (14–44% **289**, 7–12% **293**) beobachtet werden (Einträge 13–14). Als letzte Alternative wurde eine Reaktion der Makrolactone mit dem Katalysatorsystem Mn(CF₃-PDP)/H₂O₂/Chloressigsäure in HFIP untersucht (Einträge 15–16). Neben der zuvor schon vielfach beobachteten Reaktion zum 1,4-Benzochinon zeigte der Naturstoff **66** in Gegenwart von Mn(S,S-CF₃-PDP) ein neues Oxidationsprodukt in signifikanten Mengen. Mit einem *m/z* von 369.100 (67%) und 391.150 (100%) wurde die Einführung eines Sauerstoff-Atoms infolge einer Oxidation vermutet. Anstelle der gewünschten Hydroxylierung des aliphatischen Rückgrates lies ein Vergleich der Retentionszeiten mit weiteren Nebenprodukten (vgl. Tabelle 3.6) die Vermutung zu, dass die C-10–C-11 Doppelbindung epoxidiert wurde. In diesem Kontext muss erwähnt werden, dass bei der Verwendung der Mn-Katalysatoren Spuren von Oxidationsprodukten (Detektion von [M+n·O+H⁺] mittels HPLC-MS; n = ganzzahlige Variable) nachgewiesen werden konnten, eine Isolation und Charakterisierung allerdings nicht möglich war. Wurden die Bedingungen in Abwesenheit eines Katalysators angewendet, erfolgte in keinem Fall eine Reaktion (Einträge 17–18). Insgesamt lässt sich festgehalten, dass sich die getesteten Fe- und Mn-Katalysatoren für die Oxidation des aliphatischen Rückgrates in Oxacyclododecindionen als ungeeignet erwiesen. Dies wurde auf Nebenreaktionen zurückgeführt, die überwiegend durch den elektronenreichen Aromaten oder die Enon-Funktionalität verursacht wurden. Dennoch ermöglichten die getesteten Bedingungen eine milde Oxidation von Resorcinol-Einheiten zu den jeweiligen 1,4-Benzochinonen, wobei das Protokoll der „*iterative addition*“ die besten Ausbeuten lieferte.

Für ein umfassenderes Reaktivitätsverständnis des Makrolacton-Grundgerüsts und zur Identifikation weiterer Derivate die durch eine *late-stage* Funktionalisierung erhalten werden können, sollten neben den *White*-Katalysatoren alternative Methoden der C–H Oxidation getestet werden. Reagenzien, die für einen milden und selektiven Sauerstofftransfer bekannt sind und in einer Vielzahl von Transformationen wie Epoxidierungen und C–H Hydroxylierungen eingesetzt werden, sind Dioxirane.^[384] Bei der Anwendung von Dioxiranen wie Dimethyldioxiran (DMDO) oder Methyl(trifluormethyl)dioxiran (TFDO) zeigte sich im Fall des Makrolactons **111** mittels HPLC-MS ein

neues Signal, das der epoxidierten C-10–C-11 Doppelbindung zugeschrieben wurde. Eine Isolation scheiterte aufgrund des geringen Umsatzes (7–16%) und der begrenzten Verfügbarkeit des Startmaterials **111** (Tabelle 3.7, Einträge 1–2). Die chlorierte Verbindung **287** und deblockierte Verbindung **66** zeigten unter diesen Bedingungen keine Reaktion (Einträge 1–2).^[273,385]

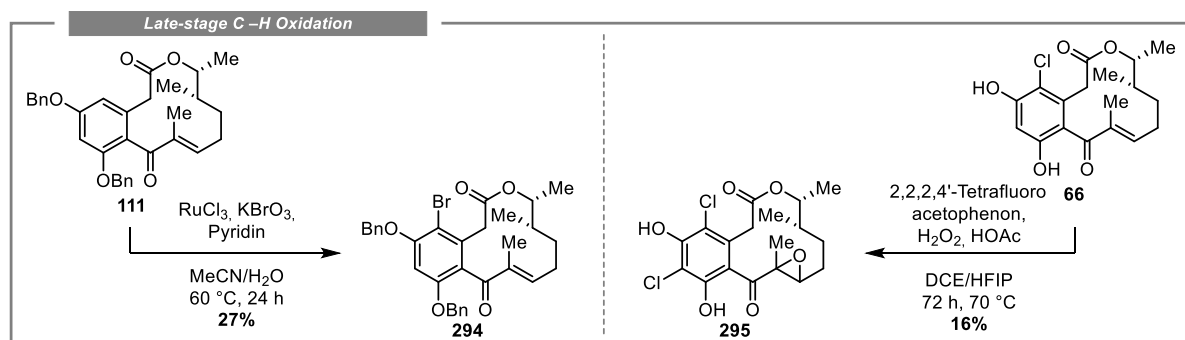
Tabelle 3.7: Screening-Ergebnisse der *late-stage* C–H Oxidation der Makrolactone **111**, **287** und **66** unter weiteren literaturbekannten Bedingungen.

Methoden ^a	von 111 ^{b,c}	von 287 ^{b,c}	von 66 ^{b,c}
1. DMDO in Aceton ^[385]	16% von Epoxid; 69% SM 111	keine Reaktion	keine Reaktion
2. TFDO in Trifluoraceton, CH ₂ Cl ₂ ^[273]	7% von Epoxid; 89% SM 111	keine Reaktion	keine Reaktion
3. AcOH (0.50 Äq.), H ₂ O ₂ (16.0 Äq.), Tetrafluoroacetophenon (0.50 Äq.) in DCE/HFIP ^[265]	6% von 1,4-BQ 289 ; 90% SM 111	keine Reaktion	Mix aus Epoxid, Dichlor & Chloroepoxid 295
4. RuCl ₃ (5mol%), Pyridin (10mol%), KBrO ₃ (3.00 Äq.) in MeCN/H ₂ O ^[264]	67% von Br-Aren 294 ; 17% SM 111	84% SM 287 ; Rest.: n.i.	Zersetzung
5. [Ru(bpy) ₂ Cl ₂] (5mol%), H ₅ IO ₆ (2.00 Äq.) in AcOH/H ₂ O ^[263]	16% von 1,4-BQ 289 ; 84% SM 111	keine Reaktion	51%/10% von I/Cl-Aren; 8% SM 66
6. Mn(OTf) ₂ (0.1mol%), 2,2'- Bipyridin (10mol%), CH ₃ CO ₃ H (3.00 Äq.) in AcOH ^[262]	keine Reaktion	keine Reaktion	keine Reaktion
7. TBADT (2mol%), O ₂ , MeCN/HCl(1M) 2.5:1, DynaSun SYD 10260 ^[267]	keine Reaktion	keine Reaktion	keine Reaktion
8. 3,5-Trifluoromethylnitro- benzol (0.25 Äq.) in CH ₂ Cl ₂ , Kessil PR160-390 nm ^[386]	keine Reaktion	keine Reaktion	keine Reaktion
9. [Ru(bpy) ₃]Cl ₂ (2.5mol%), PFBI-OH (2.50 Äq.) in HFIP/H ₂ O, CFL Philips Tornado ^[268]	43% von 1,4-BQ 289 ; 27% SM 111	100% Umsatz, 66% von 1,4- BQ 289	100% Umsatz, nur n.i. NP

^aIn Anlehnung an die angegebene Literatur durchgeführt. ^bBestimmt durch UV-DAD-Detektion (254 nm) mit einem *Agilent Technologies 1260 Infinity II* System in Kombination mit einem Quadrupol-ESI-Massenspektrometer. ^cAbkürzungen: BQ = Benzochinon, SM = Startmaterial, n.i. = nicht identifiziert, NP = Nebenprodukt.

Hilinski et al. entwickelten eine chemoselektive Methode zur aliphatischen C(sp³)-H Hydroxylierung, die Trifluormethylketone in katalytischen Mengen und H₂O₂ als terminales Oxidationsmittel nutzt.^[265] Unter diesen Bedingungen zeigten die blockierten Makrolactone **111** und **287** nur eine geringe Umsetzung (6% von **289**) oder keine Reaktion (Eintrag 3). Im Gegensatz dazu konnte eine erhöhte Nebenproduktbildung beobachtet werden, wenn der Naturstoff **66** als Startmaterial genutzt wurde (Eintrag 3). Zusätzlich zum Epoxid, das aus der Reaktion mit Mn(S,S-CF₃-PDP) (vgl. Tabelle 3, Eintrag 15) bekannt war, konnte auch das C-6 chlorierte Aren sowie das Dichlorepoxid **295** als Kombinationsprodukt beider Nebenreaktionen beobachtet werden. Während die Epoxidierung eine gängige Transformation von Dioxiranen darstellt, ist die beobachtete Chlorierung von aromatischen Systemen unter diesen Bedingungen eher atypisch. Eine mögliche Erklärung dafür liefert die Zersetzung des Lösungsmittels 1,2-Dichlorethan (DCE) und die resultierende Freisetzung von Cl₂. Durch die Hochskalierung der Reaktion konnte das chlorierte Epoxid **295** durch präparative HPLC-Trennung erhalten werden (Schema 3.34 rechts).

Die Isolation der beiden anderen Nebenprodukte als Vorstufen des Makrolactons **295** scheiterten aufgrund eines nahezu vollständigen Umsatzes. Inspiriert durch vergleichende Studien von *Malik et al.* wurden zusätzlich Ru- und Mn-Systeme in der beabsichtigten C–H Oxidation getestet.^[262] Die Anwendung von RuCl₃ und Pyridin mit KBrO₃ sollte RuO₄ in katalytischen Mengen erzeugen und damit eine Oxidation von nicht aktivierten C–H Bindungen ermöglichen. Abgesehen von der beobachteten C-4 Bromierung des Makrolactons **111** (Schema 3.34 links) konnte jedoch keine Oxidation beobachtet werden (Eintrag 4).^[264] In ähnlicher Weise wurde bei der Verwendung von [Ru(bpy)₂Cl₂] in Kombination mit H₅IO₆ die Iodierung und Chlorierung des Makrolactons **66** beobachtet (Eintrag 5).^[263] Es wurde vermutete, dass die Halogenierung unter den hier verwendeten oxidativen Bedingungen über die Bildung von X₂ (X = Br, Cl, I) abläuft. Auch die Verwendung des Mn-Systems lieferte bei den Makrolactonen **111**, **287** und **66** keine nachweisbare Reaktion (Eintrag 6).^[262] Im letzten Abschnitt des *Screenings* sollte die photokatalytische Methode des „hydrogen atom transfer“ (HAT) in der C–H Oxidation getestet werden. Weder die Verwendung von Tetrabutylammoniumdecawolframat (TBADT) als Photokatalysator (Eintrag 7), noch die Generierung von angeregten Nitroaromaten (Eintrag 8) führte zu einer Reaktion mit den getesteten Makrolactonen.^[267,386] Einzig die Verwendung von 1-Hydroxy-perfluorbenziodoxol (PFBI–OH) in Kombination mit dem Photokatalysator [Ru(bpy)₃]Cl₂ lieferte in diesem Abschnitt eine Umsetzung der Startmaterialien (Eintrag 9).^[268] Bei den blockierten Makrolactonen **111** und **287** konnte das bereits bekannte 1,4-Benzochinon **289** beobachtet werden. Wenn der Naturstoff **66** als Ausgangssubstanz genutzt wurde, führten identische Bedingungen zu diversen nicht identifizierbaren Nebenprodukten.

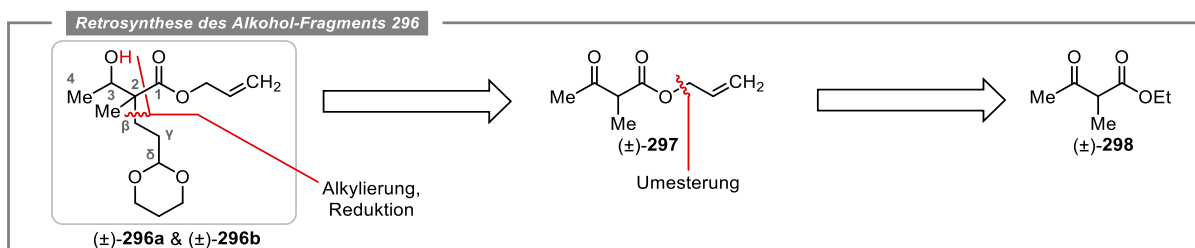


Schema 3.34: Erhaltene Derivative im *Screening* verschiedener Bedingungen zur C–H Oxidation der Makrolactone **111**, **289** und **66**.

Zusammenfassend blieben die getesteten Bedingungen zur Oxidation des aliphatischen Rückgrates in den Makrolactonen des Oxacyclododecindion-Typs erfolglos. Dies wurde einerseits auf die Nebenreaktionen des aromatischen Systems oder der Enon-Funktionalität zurückgeführt und andererseits mit der Inertheit der aliphatischen C–H Bindungen der Oxacyclododecindione erklärt. Trotz der bestehenden Schwierigkeiten in der Vorhersage der Regioselektivität solcher Funktionalisierungen bieten die beobachtete Reaktivität und die erhaltenen Derivate wertvolle Einblicke in die Eigenschaften dieser Makrolacton-Familie.

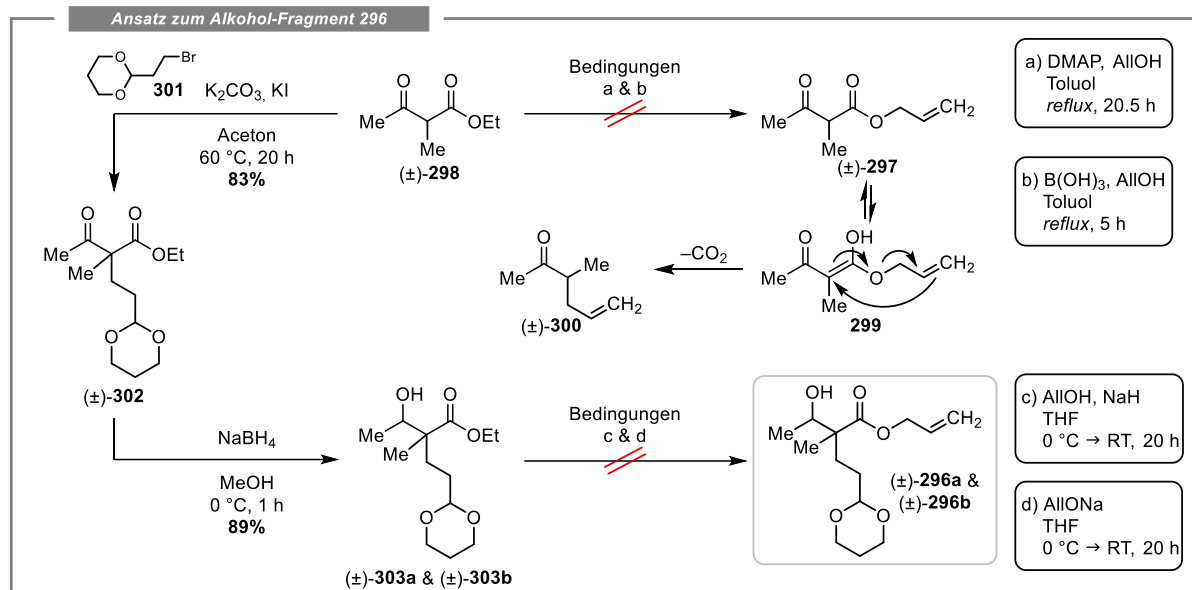
3.2.4 Synthesansätze zur Decarboxylierungs-initiierten C–O Bindungsbildung

In Anbetracht der wenig zielführenden Ergebnisse der *late-stage* C–H Oxidation wurde der Fokus auf eine Decarboxylierungs-initiierte C–O Bindungsbildung gelenkt, wobei die Einführung des tertiären Alkohols im Anschluss an die IFCA beibehalten werden sollte. Dafür musste zuerst ein Baustein synthetisiert werden, der eine Carboxyl-Einheit in 14-Position trägt, die nach dem Ringschluss selektiv freigesetzt werden kann. Eine Schutzgruppe, die sich in früheren Makrolactonsynthesen bewährt hat und unter milden Bedingungen orthogonal abgespalten werden kann, konnte im Allylester gefunden werden.^[131,229] In Analogie zu dem in Kapitel 3.2.1 gezeigten Ansatz, sollte die Synthese des Oxacyclododecindions (**20**) in einer nicht stereoselektiven Weise durchgeführt werden. Neben den darüber verfügbaren *erythro*- und *threo*-Isomeren des Oxacyclododecindions (**20**) können auf diese Weise auch die 14-Carbonsäure-Derivate erhalten werden, die ebenfalls interessante Kandidaten für die biologische Evaluierung darstellen. Aus diesen Überlegungen ergab sich der Baustein (\pm)-**296a/b**, der in einer Umesterung von 2-Acetylpropionsäureethylester ((\pm)-**298**) und der anschließenden α -Alkylierungs-/Reduktions-Sequenz erhalten werden sollte (Schema 3.35).



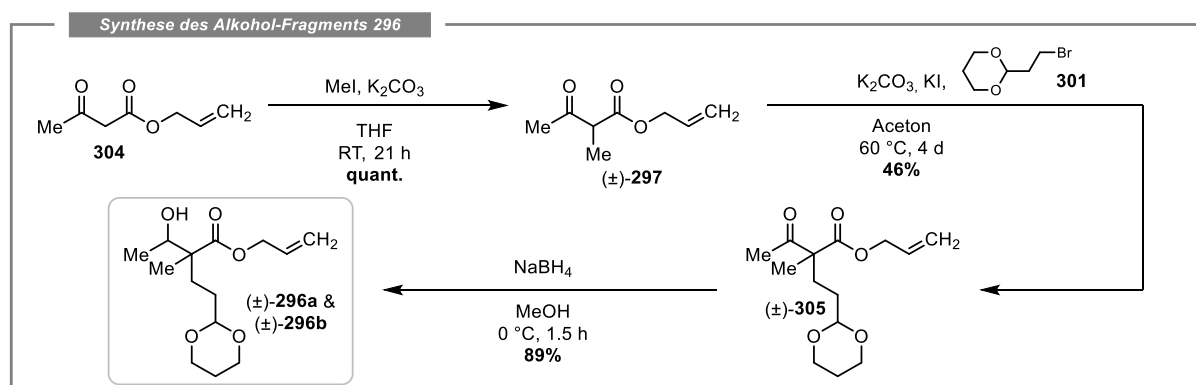
Schema 3.35: Retrosynthetische Analyse des Triol-Fragments (\pm)-**296a/b** zur Synthese des von *Erkel et al.* postulierten Naturstoffs **20**.^[187]

In ersten Untersuchungen zur Darstellung des Allylesters (\pm)-**297** konnte die Umesterung mit 4-(Dimethylamino)pyridin und Allylalkohol nach literaturbekannten Bedingungen nicht reproduziert werden.^[387] Auch die Verwendung von B(OH)₃-katalysierten Bedingungen, die sich im Fall von Ethylacetoacetat als erfolgreich erwiesen haben,^[388] führten nicht zur Isolation des Allylesters (\pm)-**297** (Schema 3.36). Ein gängige Nebenreaktion von Allyl-blockierten β -Ketoestern stellt die *Carroll*-Umlagerung als Variante der *Claisen*-Umlagerung dar. Mechanistisch wird hierbei eine thermische oder anionische [3+3]-sigmatrope Umlagerung durchlaufen, die von einer Decarboxylierung gefolgt ist und das γ,δ -ungesättigte Keton (\pm)-**300** liefert. Bezogen auf die getesteten Bedingungen ist eine solche Umlagerung über das Enol (\pm)-**299** theoretisch möglich und könnte die beobachtete Ineffektivität erklären.^[389] Da jedoch nur die Startverbindung (\pm)-**298** beobachtet werden konnte, wurden die ungeeigneten Bedingungen und die mangelnde Reaktivität als Hauptursache angeführt. Aus diesen Gründen sollten weitere Untersuchungen zur Umesterung am Strukturmotiv des β -Hydroxyesters (\pm)-**303a/b** getestet werden. Dieser war in zwei Stufen über eine α -Alkylierung des Esters (\pm)-**298a/b** mit 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxan **301** und der anschließenden Reduktion der C-3 Carbonyleinheit mit NaBH₄ verfügbar (Schema 3.36).^[331,390] Die Anwendung literaturbekannter Bedingungen zur Umesterung eines Ethylesters lieferte auch hier nicht die gewünschte Zielverbindung (\pm)-**296a/b**.^[391] Weder die *in situ* Generierung von NaOAlI aus Allylalkohol und Natriumhydrid noch die Verwendung einer frisch hergestellten Stammlösung von NaOAlI führten zu einer Umsetzung (Schema 3.36). Da das Strukturmotiv des Allylesters in Form von Allylacetoacetat **304** auch kommerziell erworben werden konnte, wurden keine weiteren Ansätze zur Umesterung getestet.



Schema 3.36: Ansatz zur Darstellung des Alkohol-Fragments (\pm)-296a/b über eine Umesterung. Die Angabe (\pm)-a & (\pm)-b verdeutlicht, dass eine Diastereomerenmischung erhalten wurde.

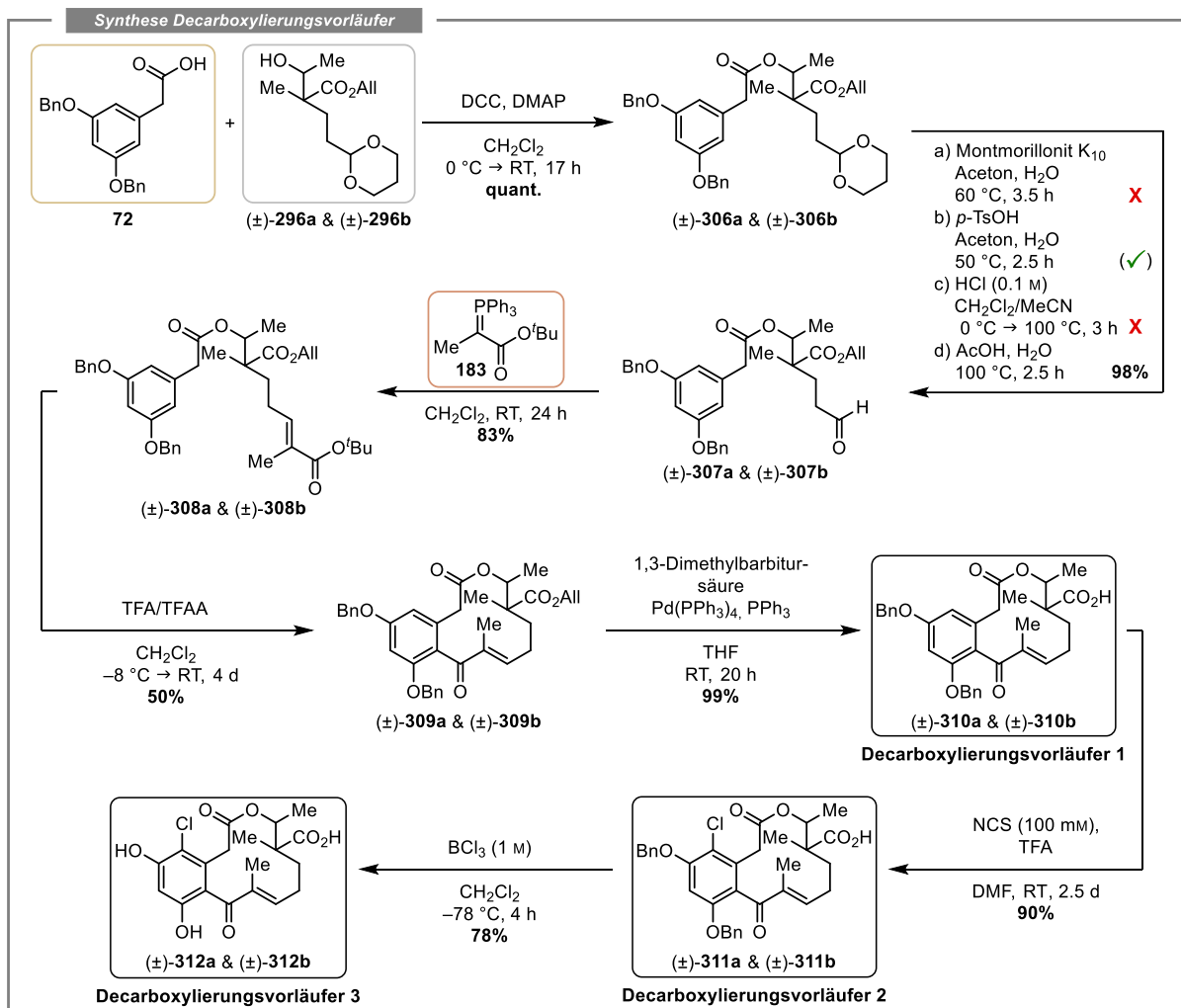
Da Allylacetat **304** als Startmaterial genutzt wurde, war die Einführung der Allyl-Funktionalität nicht mehr nötig, allerdings musste eine doppelte α -Alkylierung erfolgen. Zuerst wurde die Methylierung durch Iodmethan und Kaliumcarbonat in THF durchgeführt, was zu einer quantitativen Umsetzung führte.^[392] Der erhaltene β -Ketoester (\pm)-297 konnte anschließend mit 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxan **301** alkyliert werden,^[331] wobei die Ausbeute des Allylesters (\pm)-305 mit 46% im Vergleich zum Ethylester (\pm)-302 mit 83% Ausbeute deutlich geringer ausfiel. Im letzten Schritt erfolgte die Reduktion zum β -Hydroxyester (\pm)-296a/b, sodass der gewünschte Baustein über drei Stufen mit einer kombinierten Ausbeute von 41% erhalten wurde (Schema 3.37).



Schema 3.37: Synthese des Triol-Fragments (\pm)-296a/b über eine doppelte α -Alkylierung und anschließende Reduktion zum β -Hydroxyester. Die Angabe (\pm)-a & (\pm)-b verdeutlicht, dass eine Diastereomerenmischung erhalten wurde.

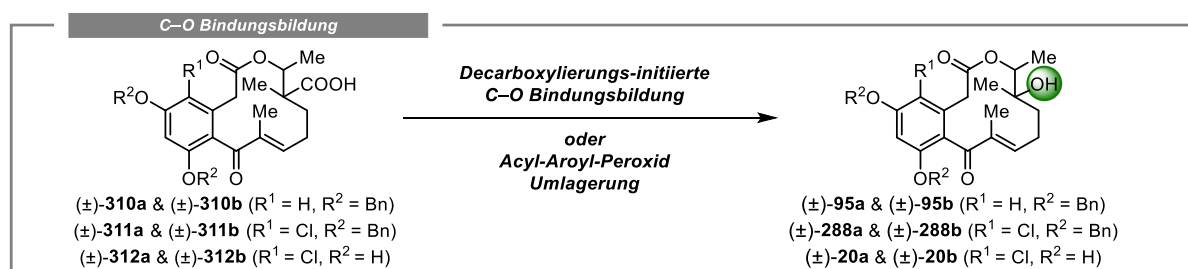
Mit dem Alkohol-Fragment (\pm)-296a/b konnte eine *Steglich*-Veresterung durchgeführt und der Ester (\pm)-306a/b mit einer quantitativen Ausbeute isoliert werden. Im nächsten Schritt sollte die Acetalspaltung zur Freisetzung des Aldehyds (\pm)-307a/b erfolgen. Die Anwendung von Montmorillonit K_{10} , das im Fall des α,β -ungesättigten Dimethylacetals **283** exzellente Ausbeuten lieferte (vgl. Schema 3.30), führte zu keiner beobachteten Spaltung des zyklischen Acetals (\pm)-306a/b, was mit der unterschiedlichen Stabilität von Acetalen erklärt wurde.^[375] Dabei variiert das Spektrum

der Acetalspaltung während der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel bis hin zur Anwendung von Mineralsäuren bei erhöhten Temperaturen. Einen starken Effekt auf die Stabilität üben beispielsweise basische Aminoverbindungen oder cyclische Acetale aus, die im Allgemeinen stabiler als ihre azyklischen oder α,β -ungesättigten Vertreter sind.^[393,394] Daher wurden mit *p*-TsOH azidere Bedingungen angewendet, die zwar teilweise zur Hydrolyse des Acetals (\pm)-**306a/b** führten, jedoch keine vollständige Umsetzung zum gewünschten Aldehyd (\pm)-**307a/b** erreichten.^[374] Gleichzeitig getestete Bedingungen mit HCl (0.1 M) zeigten lediglich das Startmaterial (\pm)-**306a/b**, wohingegen Essigsäure bei 100 °C zu einer vollständigen Spaltung des Acetals (\pm)-**306a/b** führte, sodass der Aldehyd (\pm)-**307a/b** in 98% Ausbeute erhalten wurde.^[395,396] Die anschließende Wittig-Olefinierung mit dem Ylid **183** lieferte den Ringschluss-Vorläufer (\pm)-**308a/b** als Diastereomerenmischung (1:1, bestimmt durch ¹H-NMR Spektroskopie) in einer Ausbeute von 83%. Dieser wurde IFCA-Bedingungen ausgesetzt, sodass das Makrolacton (\pm)-**309a/b** in einer Ausbeute von 50% und einer Diastereomerenmischung von 35:65 (*erythro/threo*) isoliert werden konnte.



Schema 3.38: Synthese der Decarboxylierungs-Vorläufer (\pm)-**310a/b**, (\pm)-**311a/b** und (\pm)-**312a/b** in einer *Steglich*-Veresterung, gefolgt von einer Wittig-Olefinierung, IFCA und orthogonalen Deblockierung zur Freisetzung der Carbonsäure-Funktionalität. (\pm)-**a** & (\pm)-**b** entspricht der erhaltenen Diastereomerenmischung. (✓) = kein vollständiger Umsatz; X = kein Umsatz.

Die Änderung des Diastereomerenverhältnisses deutet auf eine unterschiedliche Kinetik zwischen *erythro*- und *threo*-Makrolactonen im Schritt der IFCA hin. Ein ähnliches Verhalten wurde auch in den zuvor gezeigten Synthesen der 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindione (Kapitel 3.1) beobachtet, wobei die *threo*-Vorläufer unter identischen Bedingungen der IFCA konsequent höhere Ausbeuten als ihre entsprechenden *erythro*-Vorläufer erzielten. Diese unterschiedlichen Resultate wurden auf leicht verringerte transannulare Wechselwirkungen und Torsionseffekte zurückgeführt, die zu einer erhöhten Reaktionsgeschwindigkeit beitragen. Im nächsten Schritt erfolgte die Freisetzung der C-14 Carbonsäure durch eine orthogonale Pd(0)-katalysierte Deallylierung des Esters (\pm)-**309a/b** und damit die Synthese eines ersten Decarboxylierungs-Vorläufers (\pm)-**310a/b**.^[397] Die elektrophile aromatische C-4 Chlorierung mit NCS lieferte den zweiten Decarboxylierungs-Vorläufer (\pm)-**311a/b** in einer Ausbeute von 90%.^[131] Zur Darstellung des biologisch relevanten Carbonsäure-Derivats (\pm)-**312a/b** des Oxacyclododecindions, das gleichzeitig einen weiteren Decarboxylierungs-Vorläufer repräsentiert, erfolgte die Benzyl-Deblockierung mit BCl₃ (Schema 3.38).^[131] An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass das Diastereomerenverhältnis der isolierten Verbindungen in den Stufen nach der IFCA in einem Bereich zwischen 35:65 bis 45:55 schwankte, was auf die säulenchromatographische Reinigung und das leicht unterschiedliche Verhalten der Diastereomere zurückzuführen war. Insgesamt konnten mit dieser Syntheseroute die drei Makrolactone (\pm)-**310a/b**, (\pm)-**311a/b** und (\pm)-**312a/b** hergestellt werden. Diese sollten im nächsten Schritt unter verschiedenen Bedingungen eingesetzt werden, um den tertiären Alkohol in C-14 Position einzuführen (Schema 3.39).



Schema 3.39: Beabsichtigte Transformation zur Einführung des C-14 Alkohols auf Basis der Vorläufermoleküle (\pm)-**310a/b**, (\pm)-**311a/b** und (\pm)-**312a/b**. (\pm)-**a** & (\pm)-**b** entspricht einer Diastereomerenmischung.

Einen ersten Impuls zur Decarboxylierungs-initiierten C–O Bindungsbildung lieferten Arbeiten von *Baran et al.*, in denen eine *Hofer-Moest* Reaktion genutzt wurde, um elektrochemisch Carbeniumionen zu erzeugen, die anschließend mit H₂O abgefangen werden und zu Alkohol-Funktionalitäten führen (vgl. Schema 1.12, Pfad II).^[398] Wurden diese Bedingungen auf die Makrolactone (\pm)-**310a/b**, (\pm)-**311a/b** und (\pm)-**312a/b** angewendet, konnten weder das Startmaterial noch die Zielverbindung identifiziert werden (Tabelle 3.8, Eintrag 1). Eine Ursache dafür könnte die anodische Oxidation des zuvor gezeigten reaktiven aromatischen Systems und eine nachfolgende Zersetzung sein. Eine weitere Möglichkeit zur Einführung des tertiären Alkohols bestand in einer Acyl-Aroyl-Peroxid-Umlagerung, die nach einer Verseifung des erhaltenen gemischten Carbonats die gewünschte Alkohol-Funktionalität liefert (vgl. Kapitel 1.4). Diese Reaktion wurde von *Sherman et al.* entwickelt und hat sich später in verschiedenen Totalsynthesen bewährt, weshalb sie auch in der vorliegenden Fragestellung getestet werden sollte (vgl. Abbildung 1.19).^[241] Unter den literaturbekannten Bedingungen konnte bei allen Makrolactonen ((\pm)-**310a/b**, (\pm)-**311a/b**, (\pm)-**312a/b**) die Produktbildung mittels HPLC-MS verfolgt werden, was im Fall des Makrolactons (\pm)-**312a/b** mit der erstmaligen Herstellung des Naturstoffs einhergeht (Eintrag 2). Ein Problem bei dieser Methode stellte die unvollständige Umsetzung dar. Durch ein nahezu identisches chromatographisches Verhalten (DC & HPLC unter diversen

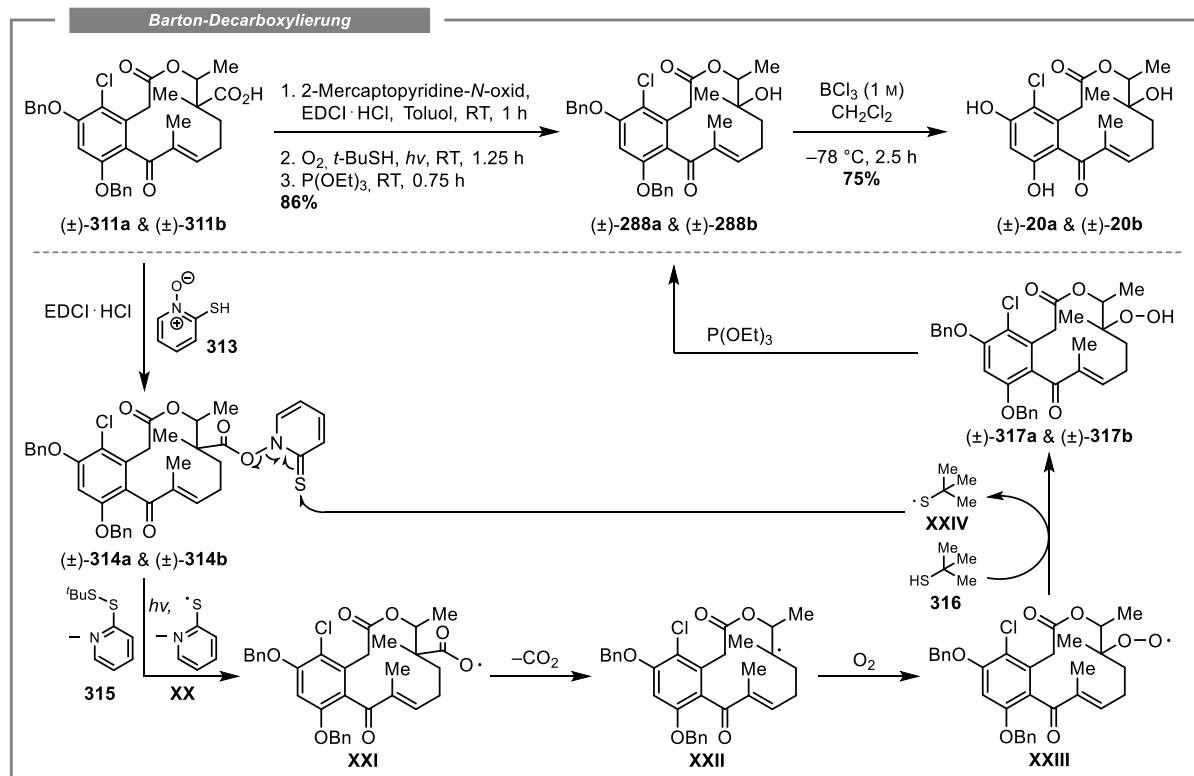
Bedingungen) der Startmaterialien mit den jeweiligen Zielverbindungen blieb eine Isolation erfolglos. Eine Alternative zur elektrochemischen (Eintrag 1) und thermischen Einführung (Eintrag 2) bestand in der photokatalytischen Decarboxylierung unter milden Bedingungen. *Sun et al.* entwickelten eine Hydroxylierung unter Verwendung von Ir-Katalyse und O₂ als „grünes“ Oxidationsmittel.^[399] Mechanistisch sollte das Kohlenstoffradikal durch Oxidation des Carboxylats und einer anschließenden Decarboxylierung erhalten werden. Dieses kann mit O₂ abgefangen werden und liefert nach NaBH₄-Reduktion die Alkohol-Funktionalität (vgl. Schema 1.12, Pfad II). Mit den Benzyl-blockierten Makrolactonen (±)-**310a/b** und (±)-**312a/b** wurde unter diesen Bedingungen die Bildung von nicht identifizierbaren Nebenprodukten beobachtet (Eintrag 3). Bei der Verwendung des Resorcinols (±)-**312a/b** konnten weder Startmaterial noch Nebenprodukte erfasst werden, was auf mögliche Reaktivitätsprobleme oder Zersetzungspfade durch die phenolischen Hydroxylgruppen hindeutet (Eintrag 3). Eine vergleichbare Methode von *Lu et al.*, die in der Originalpublikation einen kleineren Substratbereich umfasst, nutzt den Organokatalysator Mes-AcrClO₄.^[400] Wenn diese Bedingungen auf die Makrolactone (±)-**310a/b** und (±)-**311a/b** angewendet wurden, konnte die Produktbildung in Kombination mit einer geringen Bildung von Nebenprodukten und einem vollständigen Umsatz beobachtet werden, was einen vielversprechenden Ansatz für die Synthese des Naturstoffs **20** darstellte (Eintrag 4). Bei dem Makrolacton (±)-**312a/b** traten ähnliche Probleme auf, wie sie in der zuvor getesteten Methode beschrieben wurden (Eintrag 4).

Tabelle 3.8: Ergebnisse des Screenings zur Einführung des tertiären Alkohols in die Makrolactone (±)-**310a/b**, (±)-**311a/b** und (±)-**312a/b** unter Verwendung von in der Literatur beschriebenen Bedingungen.

Methoden ^a	von 310a & 310b ^{b,c}	von 311a & 311b ^{b,c}	von 312a & 312b ^{b,c}
1. 2,4,6-Collidin (1.50 Äq.), <i>n</i> Bu ₄ NPF ₆ (1.50 Äq.), +C/-C, 10 mA RT, 3 h, Aceton/H ₂ O ^[398]	weder SM (±)- 310a/b noch Produkt (±)- 95a/b beobachtet	weder SM (±)- 311a/b noch Produkt (±)- 288a/b beobachtet	weder SM (±)- 312a/b noch Produkt (±)- 20a/b beobachtet
2. i) <i>m</i> CPBA (2.04 Äq.), DCC (2.04 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1.6 h ii) Toluol, 80 °C, 18 h iii) K ₂ CO ₃ (1.02 Äq.), MeOH, 0 °C, 1 h ^[241,281]	nicht trennbare Mischung aus SM (±)- 310a/b und P (±)- 95a/b	nicht trennbare Mischung aus SM (±)- 311a/b und P (±)- 288a/b	nicht trennbare Mischung aus SM (±)- 312a/b und P (±)- 20a/b
3. [Ir{dFCF ₃ ppy} ₂ (bpy)]PF ₆ (1mol%), Cs ₂ CO ₃ (1.50 Äq.), NaBH ₄ (1.20 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , (O ₂ -gesättigt), RT, 42 h Kessil PR160-440 nm, 20 W ^[399]	n.i. NP, aber kein beobachtetes P (±)- 95a/b	n.i. NP, aber kein beobachtetes P (±)- 288a/b	weder SM (±)- 312a/b noch Produkt (±)- 20a/b beobachtet
4. 9-Mesityl-10-methylacridinium Perchlorat (2mol%), K ₂ HPO ₄ (1.50 Äq.), O ₂ in CHCl ₃ , dann NaBH ₄ (2.00 Äq.) in MeOH, Kessil PR160-427 nm, 10 W ^[400]	P (±)- 95a/b und n.i. NP, kein SM (±)- 310a/b	P (±)- 288a/b und n.i. NP, kein SM (±)- 311a/b	weder SM (±)- 312a/b noch Produkt (±)- 20a/b beobachtet
5. i) 2-Mercaptopyridin- <i>N</i> -oxid (6.00 Äq.), EDCI·HCl (6.00 Äq.) Toluol (O ₂ -gesättigt), RT, 1 h ii) ^t BuSH (26.0 Äq.), RT, 1 h Philips Tornado T2 E27/23W iii) P(OEt) ₃ (44.0 Äq.), RT, 40 min ^[278]	100% Umsatz, 64% P (±)-95a/b (1:1 Diastereomeren- mischung)	100% Umsatz, 66% P (±)-288a/b (1:1 Diastereomeren- mischung)	keine Reaktion
6. i) 2-Mercaptopyridin- <i>N</i> -oxid Na-salz (6.00 Äq.), EDCI·HCl (6.00 Äq.) Toluol (O ₂ -gesättigt), RT, 1 h ii) ^t BuSH (26.0 Äq.), RT, 1 h Philips Tornado T2 E27/23W iii) P(OEt) ₃ (44.0 Äq.), RT, 40 min ^[278]	100% Umsatz, 38% P (±)-95a/b (1:1 Diastereomeren- mischung)	100% Umsatz, 53% P (±)-288a/b (1:1 Diastereomeren- mischung)	keine Reaktion

^aIn Anlehnung an die angegebene Literatur durchgeführt. ^bBestimmt durch UV-DAD-Detektion (254 nm) mit einem *Agilent Technologies 1260 Infinity II* System in Kombination mit einem Quadrupol-ESI-Massenspektrometer. ^cAbkürzungen: SM = Startmaterial, P = Produkt, n.i. = nicht identifiziert, NP = Nebenprodukt.

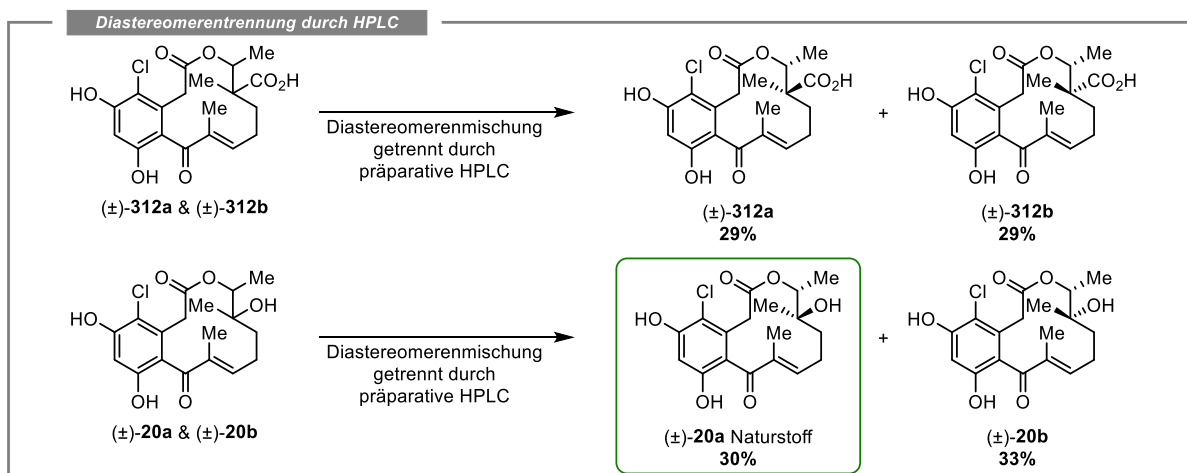
Auf der Suche nach den optimalen Bedingungen zur Einführung der tertiären Alkohol-Funktionalität wurde zuletzt die *Barton-Decarboxylierung* getestet, die sich ebenfalls in verschiedenen Totalsynthesen als milde Methode zur Einführung von Hydroxyfunktionen bewährt hat (vgl. Abbildung 1.19). Basierend auf der Totalsynthese von Crotophorbolone durch *Inoue et al.*,^[278] bei der die *Barton-Decarboxylierung* zur Einführung eines sekundären Alkohols verwendet wurde, sollten die gleichen Bedingungen auf die Vorläufer (\pm)-**310a/b**, (\pm)-**311a/b** und (\pm)-**312a/b** übertragen werden. Diese Bedingungen lieferten bei den Benzyl-blockierten Makrolactonen (\pm)-**310a/b** und (\pm)-**311a/b** einen vollständigen Umsatz und eine Produktbildung im Bereich von 64–66% (Eintrag 5). Wurden identische Bedingungen an dem Carbonsäure-Derivat (\pm)-**312a/b** getestet, zeigte sich keine Reaktion, was auf mögliche Löslichkeitsprobleme zurückgeführt wurde (Eintrag 5). Die Verwendung des Natriumsalzes von 2-Mercaptopyridin-*N*-oxid führte bei den Makrolactonen (\pm)-**310a/b** und (\pm)-**311a/b** zu einer leicht verringerten Produktbildung zwischen 38–53% und im Fall der Carbonsäure (\pm)-**312a/b** zu keiner Reaktion (Eintrag 6). Darüber hinaus sei erwähnt, dass unter den milden Bedingungen der *Barton-Decarboxylierung* keine signifikante Nebenproduktbildung beobachtet wurde. Zusammenfassend zeigte die Verwendung des chlorierten Makrolactons (\pm)-**311a/b** mit einer Produktbildung von 66% das vielversprechendste Ergebnis, weswegen die Übersetzung in einen größeren Maßstab erfolgte. Dabei konnte der tertiäre Alkohol (\pm)-**288a/b** unter identischen Bedingungen und nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel in einer Ausbeute von 86% und einem äquimolaren Diastereomerenverhältnis erhalten werden. Mit der erfolgreichen Absolvierung dieses Schlüsselschrittes war die Benzyl-Deblockierung des Makrolactons (\pm)-**288a/b** möglich, sodass die Zielverbindung (\pm)-**20a/b** über elf lineare Stufen und einer Gesamtausbeute von 10% erhalten wurde (Schema 3.40).



Schema 3.40: Skalierung der erfolgreichen *Barton-Decarboxylierung* auf dem Weg zur Zielverbindung (\pm)-**20a/b** (oben), inklusive einer mechanistischen Betrachtung der *Barton-Decarboxylierung* am Beispiel der Carbonsäure (\pm)-**311a/b**. (\pm)-**a** & (\pm)-**b** entspricht der erhaltenen Diastereomerenmischung.

Mechanistisch kann das „Eintopf“-Protokoll der Barton-Decarboxylierung in drei Schritte unterteilt werden. Zuerst erfolgt die Bildung des Barton-Esters (\pm)-**314a/b** aus der Carbonsäure (\pm)-**311a/b** und Pyridin-*N*-oxid **313**. Der zweite Schritt umfasst eine homolytische Spaltung der O–N Bindung des Esters (\pm)-**314a/b**, die entweder photolytisch oder durch das im Laufe der Reaktion entstehende Thiyl-Radikal **XXIV** im Zuge der Propagation initiiert wird. Es wurde vermutet, dass die Decarboxylierung des Carboxyl-Radikals **XXI** über ein nahezu planar konfiguriertes Kohlenstoff-zentriertes Radikal **XXII** abläuft. Diese Annahme kann zusätzlich durch die Lage des C-14 Reaktionszentrums am äußeren Rand des aliphatischen Rückgrates gestützt werden, welches nicht wesentlich von einer konvexen oder konkaven intramolekularen Halbraumdifferenzierung profitieren sollte. Daher kann der Angriff auf das Radikal **XXII** durch O₂ von beiden Halbräumen gleichermaßen erfolgen, was die äquimolare Diastereomerenmischung erklärt, obwohl in den Startmaterialien ein Verhältnis von 35:65–45:55 vorgelegen hat. Das gebildete Peroxy-Radikal **XXIII** reagiert mit ^tBuSH (**316**) zum Peroxid (\pm)-**317a/b**, wodurch das zuvor erwähnte Thiyl-Radikal **XXIV** freigesetzt wird und die homolytische Spaltung des Barton-Esters (\pm)-**314a/b** unter Bildung des Disulfids **315** initiiert. Im dritten Schritt der Barton-Decarboxylierung erfolgt eine Reduktion des Peroxids (\pm)-**317a/b** durch P(OEt)₃, sodass der gewünschte tertiäre Alkohol (\pm)-**288a/b** erhalten werden konnte (Schema 3.40).

Da es sich bei den Makrolactonen dieser Syntheseroute um Diastereomergemische handelt, sollten die für biologische Test relevanten Verbindungen durch präparative HPLC in die jeweiligen *erythro*- und *threo*-Isomere getrennt werden. Zusätzlich ermöglichte diese Trennung im Fall des tertiären Alkohols (\pm)-**20a/b** einen spektroskopischen Vergleich der Stereoisomere (\pm)-**20a** und (\pm)-**20b** mit der isolierten Verbindung und damit eine Aussage über die Konfiguration des Naturstoffs.^[187] Nach der erfolgreichen Trennung der Diastereomere standen die vier Makrolactone (\pm)-**312a**, (\pm)-**312b**, (\pm)-**20a** und (\pm)-**20b** für die biologische Evaluierung (Kapitel 3.3) zur Verfügung (Schema 3.41).



Schema 3.41: Trennung der erhaltenen Diastereomergemische in ihre jeweiligen *erythro*- und *threo*-Isomere zur Untersuchung der biologischen Aktivität und zum Vergleich der spektroskopischen Daten mit denen des isolierten Naturstoffs.

Die erhaltenen *erythro*- und *threo*-Stereoisomere (\pm)-**20a** und (\pm)-**20b** wurden spektroskopisch mit den Daten des im Jahr 2008 isolierten Naturstoffs verglichen. Im Fall des synthetisch hergestellten *erythro*-Isomers (\pm)-**20a** wurde eine signifikante Übereinstimmung der NMR-Spektren mit denen des Naturstoffs beobachtet (Abbildung 3.5). Ergänzend dazu bestätigten auch IR- und HRMS-Analysen des synthetischen Makrolactons (\pm)-**20a** die Identität des Naturstoffs.

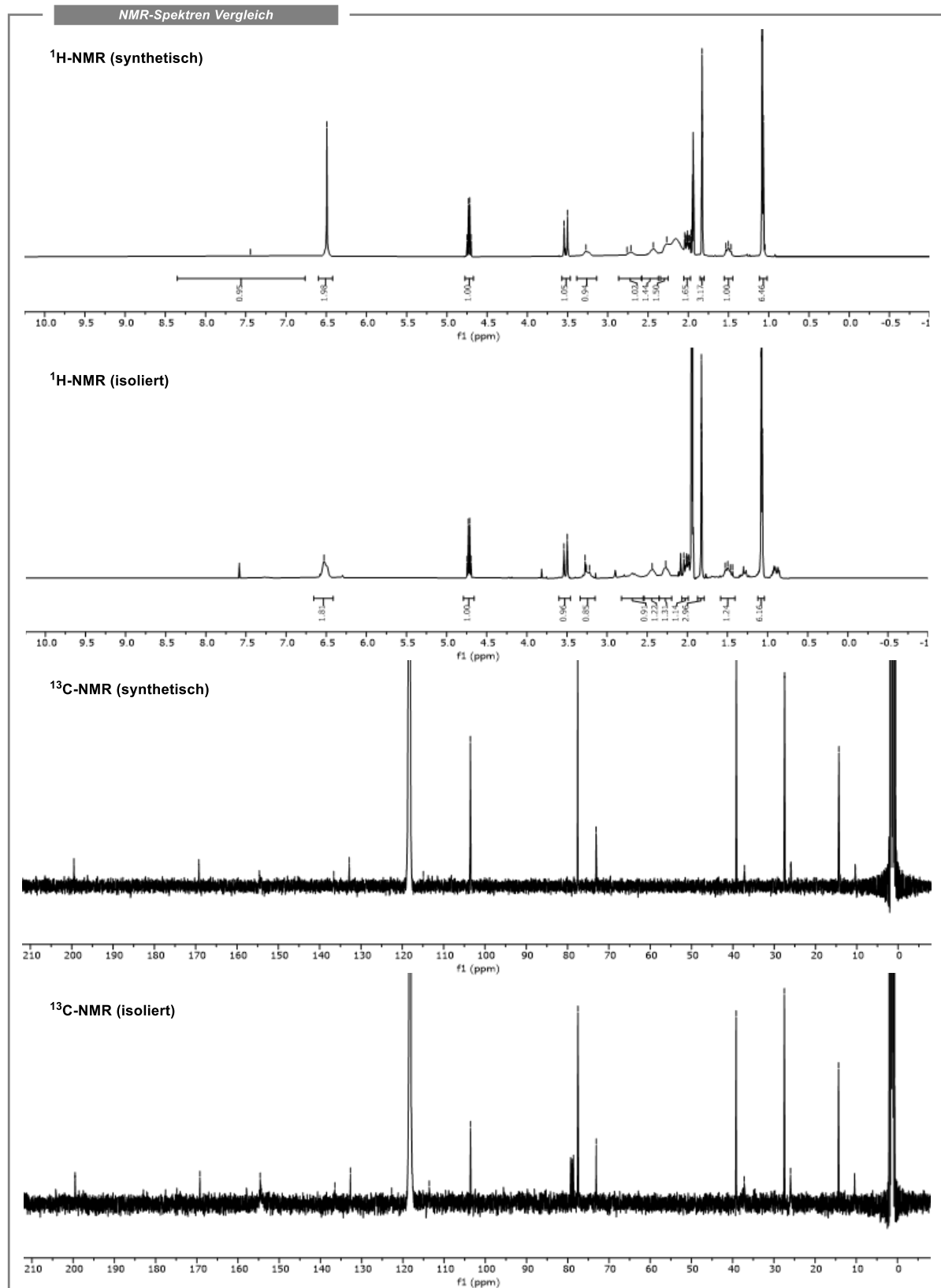


Abbildung 3.5: Vergleich der erhaltenen ¹H-NMR (oben) und ¹³C-NMR Spektren (unten) des synthetischen Makrolactons (\pm)-**20a** (DMSO-*d*₆, 600 MHz) mit der von *Erkel et al.* isolierten Verbindung (DMSO-*d*₆, 600 MHz).^[187]

Die Unterscheidung zwischen den synthetisch erhaltenen *erythro*- und *threo*-Isomeren und damit die Bestimmung der relativen Konfiguration des Naturstoffs konnte anhand der erhaltenen NOESY-Spektren erfolgen. Sowohl das *threo*-Isomer der Carbonsäure (\pm)-**311b** als auch das des tertiären Alkohols (\pm)-**20b** zeigen signifikante NOE-Kontakte zwischen H-11 und H₃-14, was auf die übergeordnete L-förmige Struktur mit einer zur konkaven Seite positionierten Methylgruppe in 14-Position hindeutet (vgl. Abbildung 3.4) und die relative Konfiguration festlegt. Durch die nachfolgend erhaltene Kristallstruktur (vgl. Tabelle 7.9) des *epi*-Oxacyclododecindions (\pm)-**20b**) konnte diese Vermutung eindeutig bestätigt und die relative Konfiguration des Naturstoffs Oxacyclododecindion (\pm)-**20a**) mit einer *erythro*-Anordnung der C-14/C-15 Methylgruppen definiert werden. Neben der zuvor erwähnten charakteristischen L-Konformation offenbart die Kristallstruktur eine (*Z*)-Konfiguration des Esters sowie eine nahezu senkrechte Anordnung ($\Theta_1 = -75^\circ$) der leicht verdrillten Enon-Funktionalität ($\Theta_2 = 177^\circ$) zum Aromaten und ähnelt damit stark den bisher erhaltenen Kristallstrukturen der Oxacyclododecindione (Abbildung 3.6).

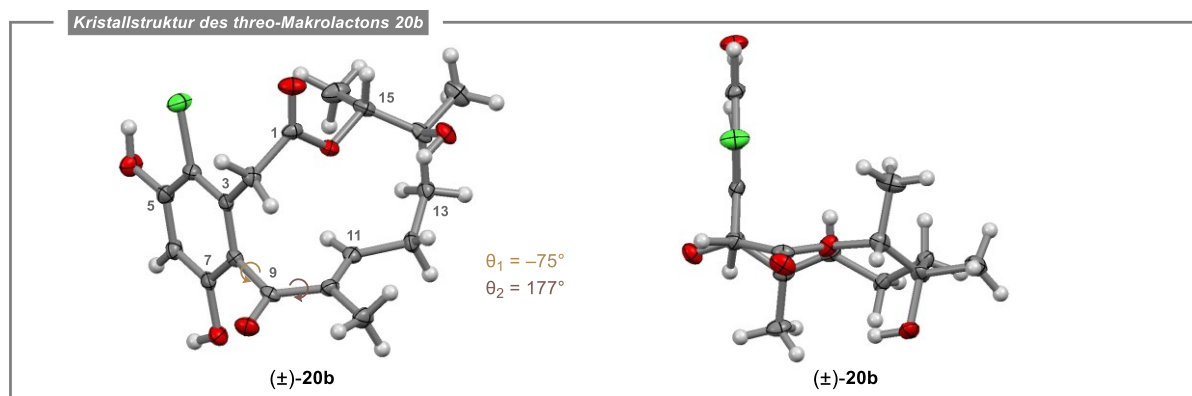


Abbildung 3.6: Erhaltene Kristallstruktur (ORTEP-Ellipsoide, 50% Wahrscheinlichkeit) des *threo*-Makrolactons (\pm)-**20b**.
↷ = Torsionswinkel.

Während die Synthese von Oxacyclododecindion (\pm)-**20a**) den racemischen Naturstoff lieferte, konnte auf Basis von Ergebnissen aus Kapitel 3.1.7, die eine Beziehung zwischen dem optischem Drehwert und der C-15 Konfiguration nahelegen, die absolute Konfiguration bestimmt werden. Mit einem positiven optischen Drehwert (Lit.:^[187] $[\alpha]_D^{25} = +24.5$; $c = 0.41$, MeCN) des isolierten Naturstoffs wurde daher eine (+)-(15*R*)-Konfiguration angenommen. In Kombination mit der *erythro*-Anordnung der Methylgruppen konnte so die absolute Konfiguration des Naturstoffs Oxacyclododecindion (\pm)-**20a**) mit (14*R*,15*R*) festgelegt werden.

3.3 Biologische Evaluierung der synthetisierten Makrolactone

Die *in vitro*-Studien zur Auswertung der biologischen Aktivität der in dieser Arbeit synthetisierten Makrolactone wurden durch [REDACTED] und [REDACTED] am Institut für Molekulare Biologie und Systembiologie der Rheinland-Pfälzisch Technischen Universität Kaiserslautern-Landau durchgeführt. Dabei wurde die inhibitorische Wirkung auf den IL-4 induzierten STAT6-Signalweg und den TGF- β induzierten Smad2/3-Signalweg in Reportergen-Assays an HepG2-Zellen ermittelt. Die inhibitorische Aktivität der getesteten Substanzen ist als IC₅₀-Wert (nmol/L) angegeben und beschreibt die Substratkonzentration, bei der eine halbmaximale Hemmung des Signalweges erreicht wurde. In Abbildung 3.7 sind die in dieser Arbeit synthetisierten und getesteten Substanzen dargestellt.

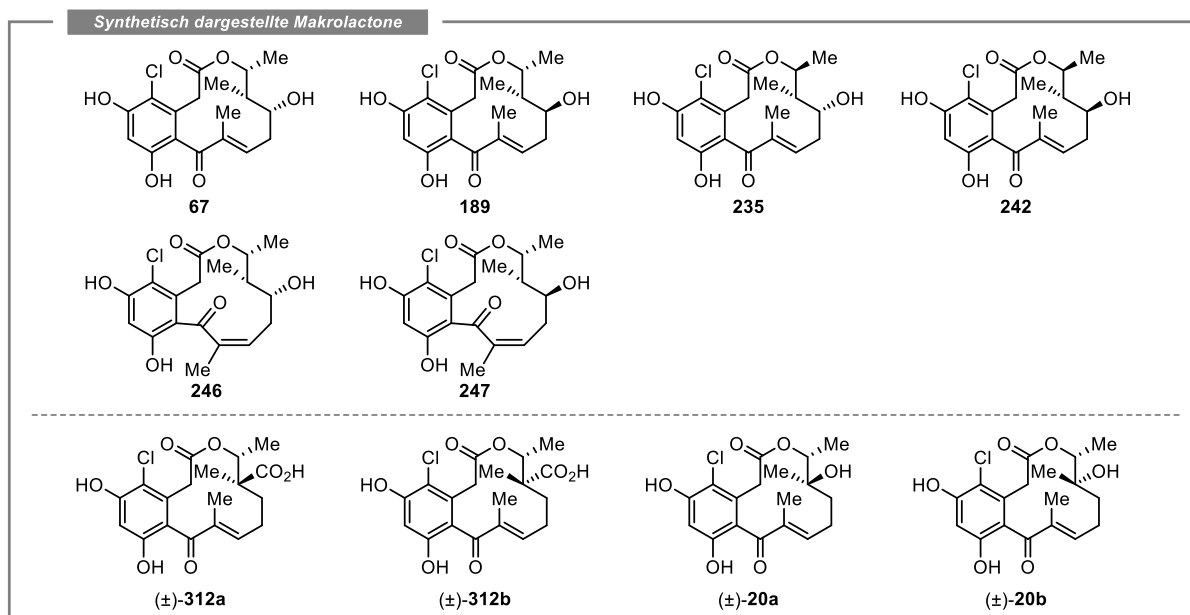


Abbildung 3.7: In dieser Arbeit synthetisch hergestellten Makrolactone des Oxacyclododecindion-Typs, die im Anschluss in den IL-4/STAT6- und TGF- β /Smad2/3-Signalwegen auf ihre biologische Aktivität getestet wurden. Alle Substanzen wurden zuvor durch präparative HPLC isoliert und weisen eine Reinheit von >95% auf.

Durch den Vergleich der IC₅₀-Werte und die Berücksichtigung früher evaluierter Vertreter dieser Strukturklasse erfolgte die Aufstellung einer Struktur-Wirkungs-Beziehung. Mit der Entdeckung dieser Naturstoffklasse wurde Oxacyclododecindion (**20a**) als bislang potentester natürlicher Vertreter mit IC₅₀-Werten von 68±5 nM (STAT6) und 136±14 nM (Smad2/3) identifiziert.^[188,195] Die Entwicklung einer Syntheseroute zur Darstellung von synthetischen Vertretern führte zur Isolation von (14*S*,15*R*)-Deoxyoxacyclododecindion (**66**). Das synthetische Derivat zeigte mit einem IC₅₀-Wert von 20±1 nM (STAT6) im Vergleich zum isolierten Naturstoff mit 140±5 nM (STAT6) eine deutlich gesteigerte Aktivität. Diese Verbesserung wurde auf die erhöhte Reinheit zurückgeführt und positionierte das Makrolacton **66** als die derzeit aktivste Substanz in diesem Signalweg.^[161] Der potenteste Vertreter des in dieser Arbeit relevanten zweiten Signalweges wurde in Studien von *Opatz et al.* mit dem Derivat (±)-14-Deoxy-14-methyloxacyclododecindion ((±)-**325**) und einem IC₅₀-Wert von 30±11 nM (Smad2/3) entdeckt. Darüber hinaus wurden die C-10–C-11 Doppelbindung, das Chlor-substituierte Resorcinol und die C-14/C-15 Dimethylsubstitution zusammen mit einer (15*R*)-Konfiguration als bedeutende Merkmale für eine biologische Aktivität definiert.^[131] Mit den in dieser Arbeit erhaltenen Makrolactonen und den daraus resultierenden IC₅₀-Werten sollte der Einfluss einer gesteigerten Polarität auf die biologische Aktivität bestimmt werden (Tabelle 3.9).

Tabelle 3.9: IC₅₀-Werte der in dieser Arbeit hergestellten Makrolactone in den zwei relevanten Jak/STAT- und TGF-β/Smad-Signalwegen. Zusätzlich sind die Vergleichswerte der bisher potentesten Vertreter der Oxacyclododecindione gezeigt.

Verbindung	pGL3-TK-7xN ₄ (STAT6) IC ₅₀ (nm) ^a	(CAGA) _{9x} MLP-Luc (Smad2/3) IC ₅₀ (nm) ^a
Oxacyclododecindion (20a) (isoliert)	68±5 ^[195]	136±14 ^[188]
(14 <i>S</i> ,15 <i>R</i>)-14-Deoxyoxacyclododecindion (66) (synthetisch)	20±1 ^[161]	90±10 ^[161]
(±)-14-Deoxy-14-methyloxacyclododecindion (325) (synthetisch)	79±27 ^[195]	30±11 ^[195]
(13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>R</i> , <i>E</i>)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (67)	56±13	236±28
(13 <i>S</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>R</i> , <i>E</i>)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (189)	50±6	68±6
(13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>S</i> , <i>E</i>)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (235)	1024±73	239±8
(13 <i>S</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>S</i> , <i>E</i>)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (242)	198±16	136±12
(13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>R</i> , <i>Z</i>)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (246)	72±9	100±13
(13 <i>S</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>R</i> , <i>Z</i>)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (247)	64±4	68±5
(±)-(erythro)-14-Carboxy-14-deoxyoxacyclododecindion (312a)	in Bearbeitung	in Bearbeitung
(±)-(threo)-14-Carboxy-14-deoxyoxacyclododecindion (312b)	119±13	37±3
(±)-Oxacyclododecindion (20a)	in Bearbeitung	in Bearbeitung
(±)-epi-Oxacyclododecindion (20b)	58±11	33±3

^aAlle IC₅₀-Werte sind als Mittelwert aus drei unabhängigen Wiederholungen ± SEM angegeben.

Werden zuerst die Isomere des 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindions betrachtet (**67**, **189**, **235**, **242**, **246**, **247**), so konnten in beiden Signalwegen schlechte bis sehr gute Aktivitäten (IC₅₀ = 1024±73 nm – 50±6 nm) erhalten werden (Tabelle 3.9). Ein Vergleich der postulierten Struktur **67** mit dem Naturstoff **189** offenbarte mit IC₅₀-Werten von 50±6 nm bis 56±13 nm eine sehr hohe inhibitorische Aktivität im IL-4 induzierten STAT6-Signalweg. Die jeweiligen *Z*-Isomere **246** und **247** zeigten mit Aktivitäten von 72±9 nm und 64±4 nm nur leicht schlechtere IC₅₀-Werte. Diese Ergebnisse stützten die Hypothese, dass die *Z*-Isomere ebenfalls die für die biologische Aktivität entscheidende (+)-*L*-Konformation aufweisen. Die erhaltenen *threo*-Derivate lieferten mit 1024±73 nm und 198±16 nm nur schlechte bis moderate Aktivitäten, was auf die biologisch weniger aktive (–)-*L*-Konformation zurückzuführen ist. Weniger starke Aktivitätsunterschiede wurden im TGF-β induzierten Smad2/3-Signalweg erhalten. Dabei demonstrierten der Naturstoff **189** und dessen *Z*-Isomer **247** mit nahezu identischen IC₅₀-Werten von 68±6 nm und 68±5 nm eine gute Inhibierung. Demgegenüber zeigten sowohl die (13*R*)-Diastereomere **67** und **246** als auch die *threo*-Isomere **235** und **242** mit IC₅₀-Werten im Bereich von 100±13 nm bis 239±8 nm nur moderate Aktivitäten. Zusätzlich zum Einfluss der *L*-Konformation auf die biologische Aktivität, wurde eine erhöhte Bedeutung der C-13 Konfiguration festgestellt. Befindet sich die Hydroxyfunktion in C-13 auf der konvexen Seite des

Makrolactons, was mit einer (13*S*)-Konfiguration (z. B. **189**, **242**) einhergeht, wurde in beiden Signalwegen eine erhöhte Aktivität im Vergleich zur (13*R*)-Konfiguration (z. B. **67**, **235**) nachgewiesen. Abgesehen von den *threo*-Isomeren **235** und **242** ist diese Beobachtung im TGF- β induzierten Smad2/3-Signalweg stärker ausgeprägt. Die in der Totalsynthese von Oxacyclododecindion ((\pm)-**20a**) erhaltenen Derivate (\pm)-**20b** und (\pm)-**312b** stellten sich ebenfalls als potente Inhibitoren beider Signalwege heraus. Das (*threo*)-14-Carboxy-Derivat (\pm)-**312b** zeigte mit 119 ± 13 nM zwar nur eine moderate Inhibierung des STAT6-Signalwegs, *epi*-Oxacyclododecindion (\pm)-**20b** hingegen lässt sich mit einer Aktivität von 58 ± 11 nM in den Bereich der potenten Makrolactone **67** und **189** einordnen. Wird der Smad2/3-Signalweg betrachtet, so erreichten die beiden Derivate (\pm)-**20b** und (\pm)-**312b** exzellente Aktivitäten von 37 ± 3 nM und 33 ± 3 nM, die nur minimal unter denen des bisher potentesten Makrolactons (\pm)-14-Deoxy-14-methyloxacyclododecindion (**325**) liegen. Es ist zu berücksichtigen, dass die Verbindungen (\pm)-**20b** und (\pm)-**312b** in den Reporterger-Assays als Racemat vorlagen und die entsprechenden Enantiomere mit einer (+)-L-Konformation eine noch höhere Aktivität aufweisen sollten. Die erhaltenen Ergebnisse zeigen die Bedeutung einer polaren Funktionalität im aliphatischen Rückgrat des Makrolactons. Interessant wären in diesem Zusammenhang auch die biologischen Aktivitäten der Carbonsäure (\pm)-**312a** und des Naturstoffs Oxacyclododecindion ((\pm)-**20a**), die jedoch bis zum Abschluss dieser Arbeit nicht erhalten werden konnten.

Weitere Einblicke in die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen können gewonnen werden, indem die in dieser Arbeit hergestellten Makrolactone zusammen mit bereits synthetisierten Vertretern entsprechend ihrer Aktivität im IL-4 induzierten STAT6-Signalweg (Abbildung 3.8) und TGF- β induzierten Smad2/3-Signalweg (Abbildung 3.9) graphisch dargestellt werden. Bei einem Vergleich der aktivsten Vertreter im STAT6-Signalweg, konnten das C-4 chlorierte Resorcinol sowie die Enon-Funktionalität und die (+)-L-Konformation als entscheidende Strukturmerkmale für das Erreichen exzellenter Aktivitäten identifiziert werden. Erfolgte darüber hinaus, ausgehend von dem aktivsten Makrolacton **66**, Substitutionen am aliphatischen Rückgrat, wurde eine Erniedrigung der biologischen Aktivität beobachtet. Die Einführung einer Hydroxygruppe zeigte nur eine geringe Verschlechterung der Aktivität, wohingegen Methylgruppen oder Carboxylgruppen in C-14 Position nur noch in guten bis moderaten Aktivitäten resultierten. Im Smad2/3-Signalweg wurden zusätzlich zum C-4 chlorierten Resorcinol, der Enon-Funktionalität und der (+)-L-Konformation mit der C-14 Position ein weiterer Faktor identifiziert, der für exzellente biologische Aktivitäten von Bedeutung ist. Die potentesten drei Vertreter ($IC_{50} < 40$ nM) offenbarten einen tetrasubstituierten C-14 Kohlenstoff mit einer Dimethyl-, Methyl/Hydroxyl- oder Methyl/Carboxyl-Einheit. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass eine solche Substitution zu einer Konformationsänderung führt und damit unabhängig von der Polarität im aliphatischen Rückgrat eine exzellente biologische Aktivität erreicht wird. Eine zusätzliche Hydroxyfunktion beeinflusst die biologische Aktivität in beiden Signalwegen nur ab IC_{50} -Werten von > 40 nM positiv. Dies wird ebenfalls deutlich, wenn die fünf aktivsten Verbindungen aller bisher getesteten Makrolactone beider Signalwege betrachtet werden. Von diesen wurden jeweils vier Verbindungen in dieser Arbeit hergestellt, die sich darüber hinaus durch eine polare Funktionalität in C-13 oder C-14 Position auszeichnen. Für exzellente inhibitorische Aktivitäten (< 40 nM) scheinen jedoch spezifische Anforderungen im aliphatischen Rückgrat notwendig zu sein, die Oxacyclododecindion (\pm)-**20a** mit einer *erythro*-Konfiguration der C-14/C-15 Methylgruppen, der polaren Alkohol-Funktionalität und der tetrasubstituierten C-14 Position vereinen könnte. Daher wird eine weitere Bewertung nach dem Erhalt der IC_{50} -Werte des Oxacyclododecindions (\pm)-**20a** notwendig sein.

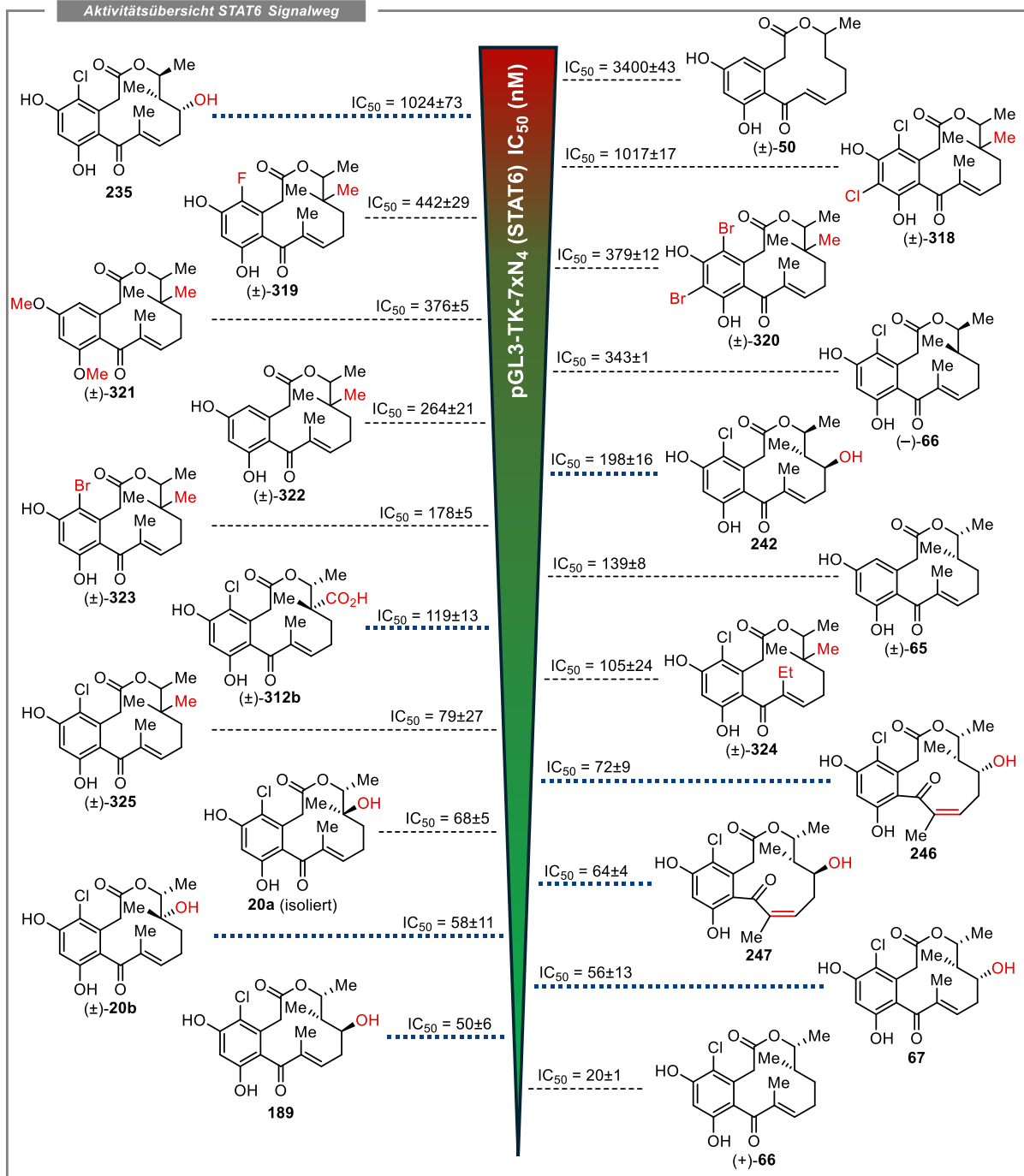


Abbildung 3.8: Übersicht der biologischen Aktivitäten bisher bekannter Makrolactone im IL-4 induzierten JAK/STAT6-Signalweg (mit dem Reportergenvektor pGL3-TK7xN₄) inklusive einer Einordnung der in dieser Arbeit hergestellten Verbindungen (blaue Linie) des Oxacyclododecindion-Typs. Zur besseren Veranschaulichungen wurden auf Basis von 14-Deoxyoxacyclododecindion (**66**) biologische relevante Strukturunterschiede im aliphatischen Rückgrat oder in der Resorcinol-Einheit in Rot hervorgehoben. Die Strukturen wurden mit zunehmender Aktivität von oben nach unten abgebildet und die in dieser Arbeit synthetisierten Makrolactone wurden durch eine blau gestrichelte Linie hervorgehoben. Die IC₅₀-Werte der zuvor hergestellten und hier abgebildeten Verbindungen wurden *Opatz et al.* entnommen.^[161,195]

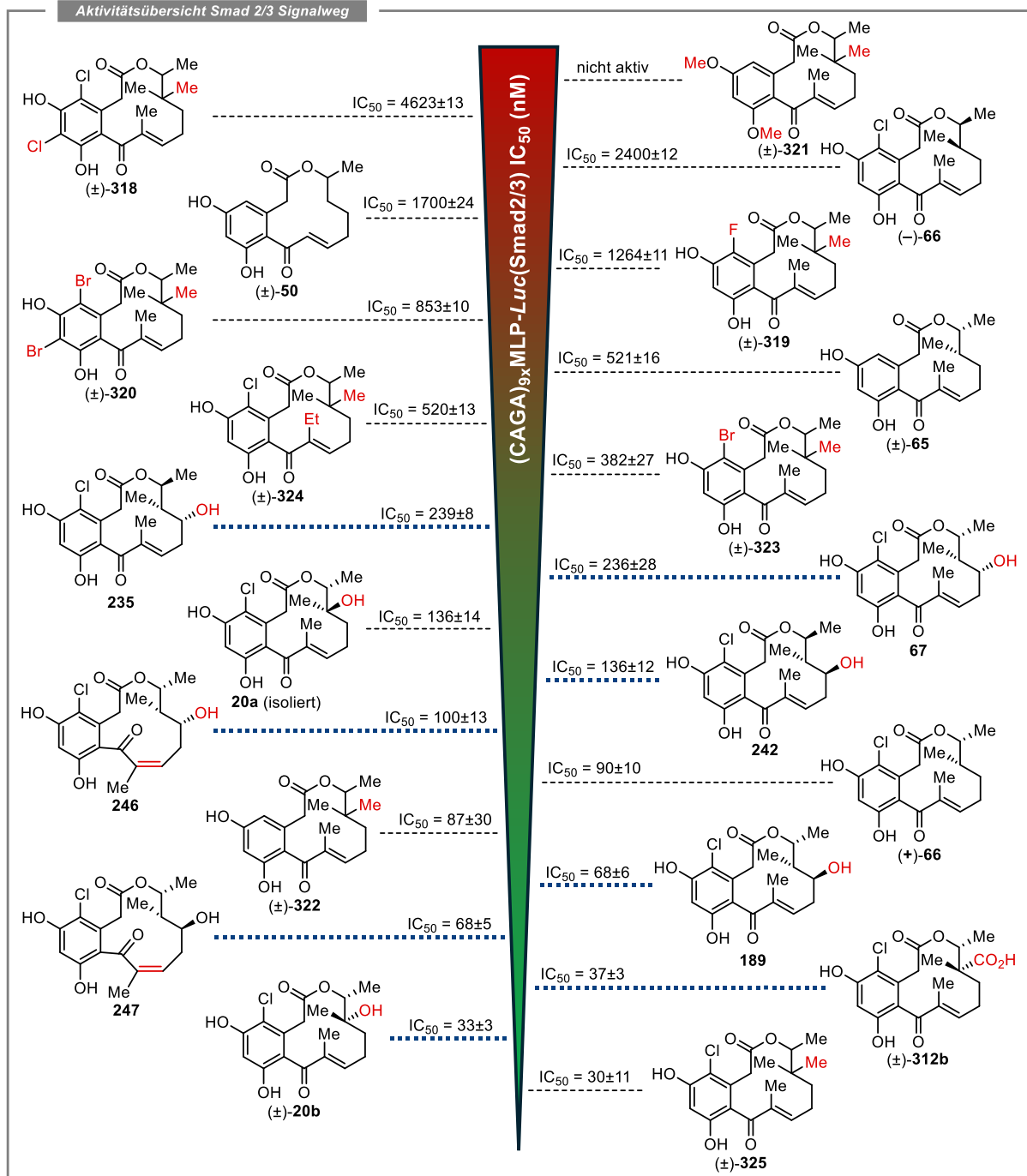
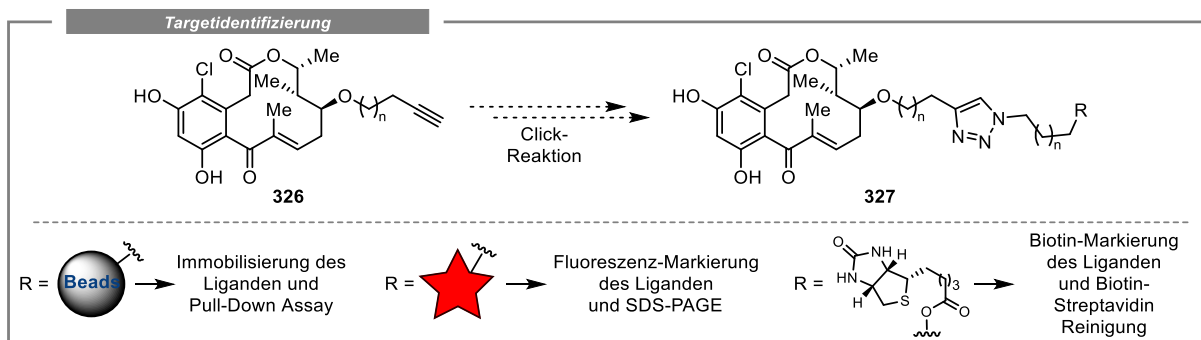


Abbildung 3.9: Übersicht der biologischen Aktivitäten bisher bekannter Makrolactone im TGF- β induzierten Smad2/3-Signalweg (mit dem Reportergenvektor (CAGA)_{9x}-MLP-Luc) inklusive einer Einordnung der in dieser Arbeit hergestellten Verbindungen (blaue Linie) des Oxacyclododecindion-Typs. Zur besseren Veranschaulichungen wurden auf Basis von 14-Deoxyoxacyclododecindion (**66**) biologische relevante Strukturunterschiede im aliphatischen Rückgrat oder in der Resorcinol-Einheit in Rot hervorgehoben. Die Strukturen wurden mit zunehmender Aktivität von oben nach unten abgebildet und die in dieser Arbeit synthetisierten Makrolactone wurden durch eine blau gestrichelte Linie hervorgehoben. Die IC₅₀-Werte der zuvor hergestellten und hier abgebildeten Verbindungen wurden *Opatz et al.* entnommen.^[161,195]

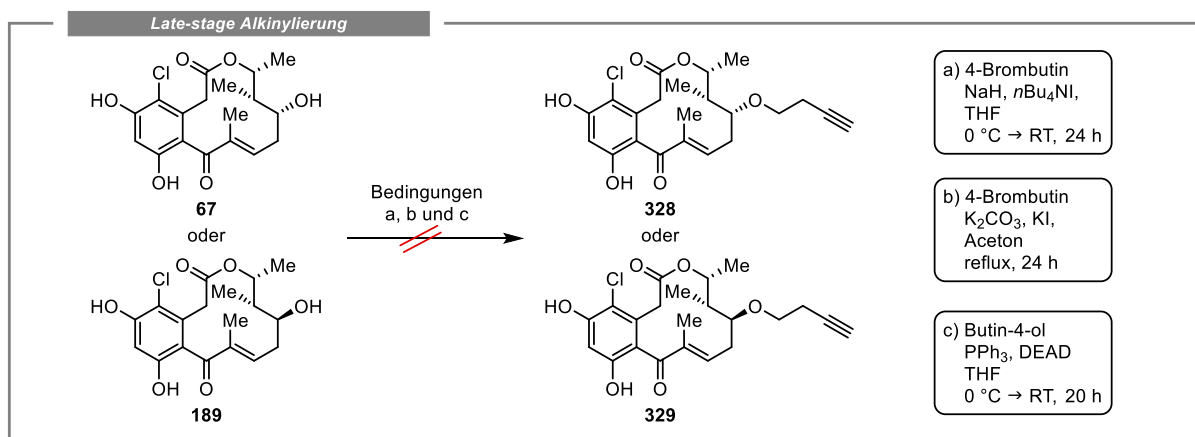
3.4 Ansätze zur Synthese eines Alkin-funktionalisierten Makrolactons für die Target-Identifizierung

Um die Wirkungsmechanismen der Makrolactone des Oxacyclododecindion-Typs besser zu verstehen und die Bindungseigenschaften dieser Liganden zu optimieren, ist es sinnvoll, die Bindungstasche des Zielproteins zu kennen.^[93] Zudem ermöglicht die Identifizierung und Validierung des Targets ein umfassenderes Verständnis der Beziehung zwischen dem Zielprotein und der damit verbundenen Krankheit.^[93] Ebenso kann darüber geprüft werden, ob eine Modulation des zu regulierenden Proteins unerwünschte oder potentiell gefährliche Nebenreaktionen hervorruft und somit möglicherweise als Therapieansatz für das Krankheitsbild ungeeignet ist.^[93] Zur Identifikation von Zielproteinen wurden im Laufe der Zeit zahlreiche Methoden entwickelt, die je nach Fragestellung angewendet werden können.^[401–403] Basierend auf den Arbeiten von *Vierengel* wurden die Affinitätschromatographie, die Photoaffinitätsmarkierung und die Fluoreszenzmarkierung als zentrale Methoden für die vorliegende Fragestellung fokussiert.^[93] Um diese Methoden umzusetzen ist eine Funktionalisierung des Liganden erforderlich, damit dieser entweder auf einem Harz immobilisiert oder mit einer Affinitätsmarkierung wie Fluoreszenzmarkern oder Biotin konjugiert werden kann (Schema 3.42). Die Identifizierung der Targetproteine kann dann durch *Pull-Down-Assays*, SDS-PAGE oder via MS erfolgen. Für eine umfassenderes Verständnis sei auf die Dissertationsschrift von *Vierengel* verwiesen.^[93] In der beabsichtigten Funktionalisierung sollte ein Alkin in die aliphatische Seitenkette eingeführt werden, wodurch eine Immobilisierung oder Konjugation über das Konzept der Click-Chemie möglich wird. *Vierengel* verwendete dafür die C-15 Position, was zum Verlust des Strukturmotivs der *erythro*-angeordneten Methylgruppen führte und vermutlich zu den wenig aussagekräftigen Ergebnissen beitrug.^[93] Mit den erhaltenen biologischen Aktivitäten (Kapitel 3.3) wurde die sekundäre Alkohol-Funktionalität (COH-13) des Naturstoffs **189** als mögliche Position identifiziert. Bei einer Funktionalisierung dieser Position sollten die Gruppen, die für die biologische Aktivität von besonders hoher Relevanz sind, nicht verändert werden. Darüber hinaus zeigte die Einführung einer Hydroxygruppe in C-13 Position im Vergleich zu den nicht substituierten Derivaten keine signifikante Verschlechterung oder Verbesserung der biologischen Aktivität (Schema 3.42).



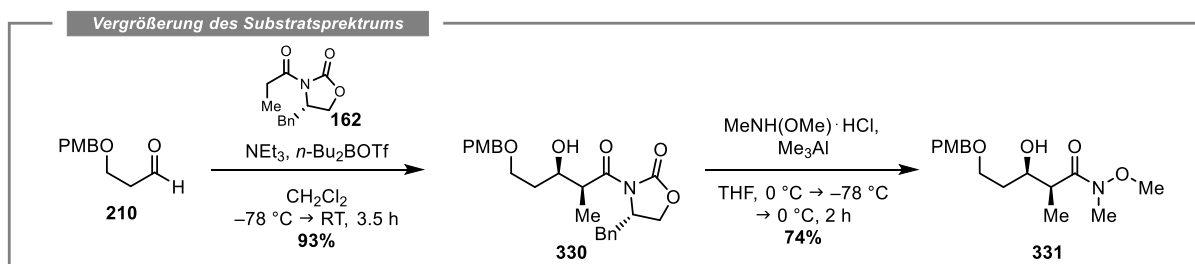
Schema 3.42: Schematisch dargestellte Alkin-Funktionalisierung des Naturstoffs **189**, zur Modifikation in einer Click-Reaktion und einer Anwendung in der Target-Identifizierung. Eine Möglichkeit besteht darin, dass der Ligand mit einem Trägermaterial funktionalisiert und mit Proteinextrakten inkubiert wird. Nach dem anschließenden Waschen und Verdrängen durch den freien Liganden können die bindenden Proteine eluiert und durch Gelelektrophorese oder Massenspektrometrie nachgewiesen werden (unten links). In einer zweiten Möglichkeit kann der Ligand nach der Inkubation mit dem Zellysate mit Fluoreszenzmarkern (unten mitte) oder einem Biotin-Label (unten rechts) ausgestattet werden. Der Fluoreszenzmarker erlaubt die Identifizierung der gebundenen Proteine im Gel, wohingegen die Biotin-Markierung eine Biotin-Streptavidin-Reinigung ermöglicht. Alternativ kann auch die zuvor erwähnte Photoaffinitätsmarkierung oder die Fluoreszenzmarkierung angewendet werden.^[93]

Für die Darstellung des Alkin-funktionalisierten 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindions wurden erste Untersuchungen zu einer *late-stage* Alkinylierung durchgeführt. Dafür sollte neben dem Naturstoff **189** auch das (13*R*)-Stereoisomer **67** getestet werden. Da die Phenolgruppen des Resorcinol-Grundgerüsts frei vorlagen, war in diesen Positionen ebenfalls eine Reaktion denkbar. Die entstehenden Phenolether könnten bei einer erfolgreichen Isolation ebenfalls auf ihre Bioaktivität hin getestet werden, um eine potentielle Verwendung in der Target-Identifizierung zu prüfen. Bei der Reagenzienauswahl lag der Fokus auf dem einzuführenden Butinyl-Rest, da dieser im Vergleich zu den Arbeiten von *Vierengel* eine größere Flexibilität im Schritt der Protein-Ligand Interaktion erlaubt. Verschiedene getestete Bedingungen führten jedoch in keinem Fall zu einem Umsatz, weswegen dieser Ansatz vorerst nicht weiterverfolgt wurde (Schema 3.43). Eine Alternative zu der in Bedingung c durchgeführten *Mitsunobu*-Reaktion könnte die Verwendung eines Thiols anstelle von Butin-4-ol darstellen. So sind in der Literatur Bedingungen bekannt, die Alkylthioether über eine *Mitsunobu*-Inversion aufbauen und auch die Anwendung einer *late-stage Mitsunobu*-Inversion an Oxacyclododecindionen konnte im Zuge dieser Arbeit erfolgreich gezeigt werden.^[404,405]



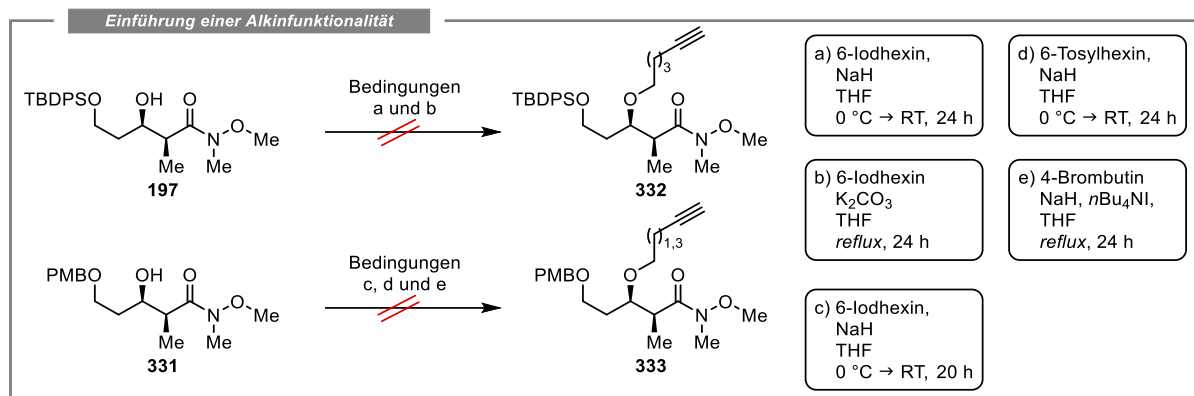
Schema 3.43: Ansätze einer *late-stage* Alkinylierung zur Darstellung der terminalen Alkine **328** und **329**, welche für die Target-Identifizierung genutzt werden könnten.

Auf Basis dieser Ergebnisse wurde die Einführung der Alkinfunktion während der Synthese des Triol-Fragments angestrebt. Dafür sollte neben dem TBDPS-blockierten *Weinreb*-Amid **197**, das noch aus früheren Synthesen verfügbar war, ebenfalls das PMB-blockierte Substrat **331** getestet werden. Dieses konnte in zwei Stufen unter bereits bekannten Bedingungen über eine *Evans syn*-Aldolreaktion und der anschließenden Umsetzung des Aldols **330** mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin und AlMe₃ in einer kombinierten Ausbeute von 69% erhalten werden (Schema 3.44).



Schema 3.44: Darstellung des *Weinreb*-Amids **331**.

An beiden Substraten **197** und **331** erfolgte im nächsten Schritt die Anwendung verschiedener Bedingungen zur Einführung eines terminalen Alkins. Ausgehend von dem TBDPS-blockierten Alkohol **197** konnte weder mit Natriumhydrid noch mit Kaliumcarbonat in Kombination mit 6-Iodhexin das gewünschte Produkt **332** gebildet werden. Stattdessen führte die Verwendung von Natriumhydrid zu nicht identifizierbaren Nebenprodukten, die auf eine 1,3-*O,O*-Silylwanderung zurückgeführt wurden (vgl. Kapitel 3.1.1). Die Anwendung identischer Bedingungen lieferten im Fall des PMB-Alkohols **331** ebenfalls keinen Umsatz zum gewünschten Alkin **333** und auch ein Wechsel der Reagenzien blieb erfolglos (Schema 3.45).



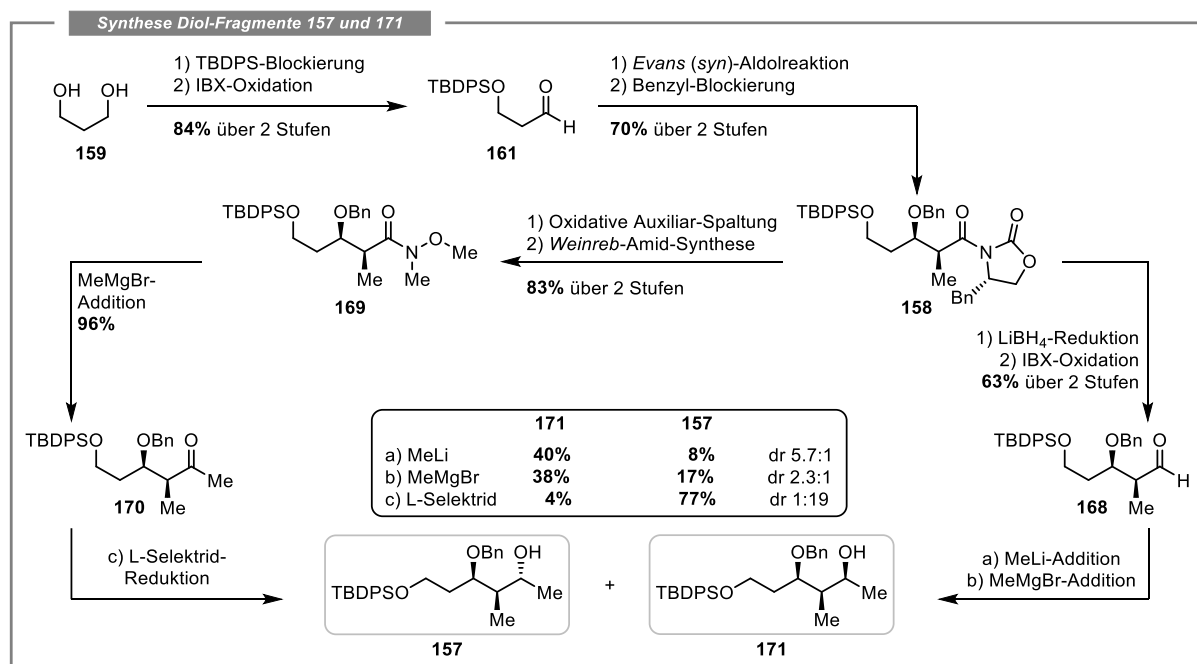
Schema 3.45: Ansätze zur Einführung einer Alkynyl-Gruppe in die β -Hydroxy-Weinreb-Amide **197** und **331**.

Mögliche Ansätze für zukünftige Arbeiten könnten die Blockierung des terminalen Alkins oder die Verwendung alternativer Reagenzien beinhalten, welche die Bildung von Ether-Funktionalitäten durch sauer-katalysierte Methoden oder die *Mitsunobu*-Inversion ermöglichen.

4 Zusammenfassung und Ausblick

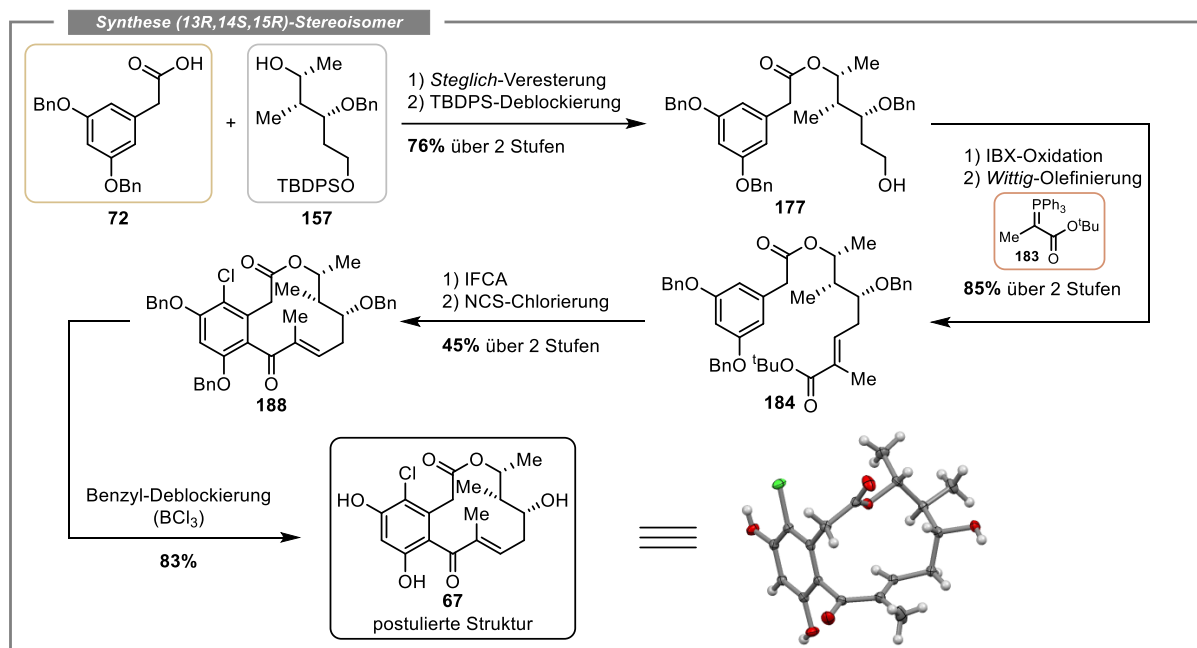
Das übergeordnete Ziel dieser Arbeit war es, totalsynthetische Zugänge zu den Naturstoffen Oxacyclododecindion (**20a**) und 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**) zu entwickeln. Im Anschluss an eine erfolgreiche Darstellung dieser beiden Naturstoffe sollten spektroskopische Methoden und die Kristallstrukturanalyse eine Aussage über deren Konfiguration liefern. Die ermittelten Konfigurationen könnten Vermutungen über den biosynthetischen Zusammenhang dieser Verbindungen zulassen. Danach sollten die erhaltenen Makrolactone in Reportergeren-Assays auf ihre anti-inflammatorischen Eigenschaften getestet werden und abschließend mit den erhaltenen strukturellen sowie biologischen Informationen mögliche Eigenschaften und Trends in der Familie der Oxacyclododecindione identifiziert werden.

Der erste Teil dieser Arbeit beschäftigte sich mit der Synthese und Aufklärung der absoluten Konfiguration des von *Shang* und *Lin et al.* isolierten makrozyklischen Naturstoffs (Kapitel 3.1).^[189] Auf Basis der postulierten Struktur des (13*R*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindions (**67**) erfolgten erste Syntheseansätze (Schema 4.1). Zur Darstellung des benötigten Triol-Bausteins **157** wurde ausgehend von 1,3-Propandiol (**159**) durch TBDPS-Blockierung und IBX-Oxidation der Aldehyd **161** hergestellt, der in einer Evans *syn*-Aldolreaktion und anschließenden sauer-katalysierten Benzyl-Blockierung das Oxazolidinon **158** lieferte. Danach erfolgte die Abspaltung des Evans-Auxiliars durch LiBH₄-Reduktion und die Darstellung des Aldehyds **168** durch IBX-Oxidation. Da die beabsichtigte stereoselektive Methyladdition vorwiegend zum unerwünschten Diastereomer **171** führte, sollte zu einer stereoselektiven Hydrid-Reduktion gewechselt werden. Die dafür nötige Ausgangssubstanz **170** konnte durch eine oxidative Spaltung des Evans-Auxiliars **158**, der anschließenden Darstellung des Weinreb-Amids **169** und einer Grignard-Addition erhalten werden. Die stereoselektive L-Selektid Reduktion lieferte abschließend das gewünschte Diastereomer **157**. Die relative Konfiguration der Alkohole **157** und **171** konnte durch die Synthese der jeweiligen 1,3-Acetonide **174** und **175** und mit den erhaltenen NOE-Kontakten sowie ¹³C-Verschiebungen zweifelsfrei bestätigt werden.



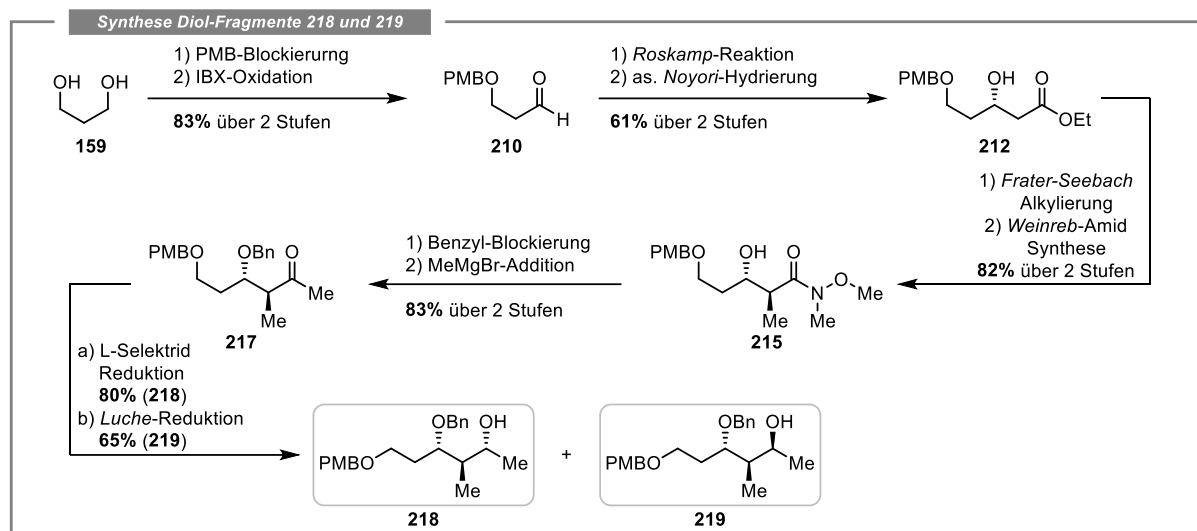
Schema 4.1: Synthese des Triol-Fragments **157**, welches für das postulierte (13*R*,14*S*,15*R*)-Stereoisomer **67** notwendig war.

Mit dem erhaltenen Triol-Baustein **157** konnte im nächsten Schritt die *Steglich*-Veresterung, gefolgt von der TBAF-vermittelten TBDPS-Deblockierung, durchgeführt werden, sodass der primäre Alkohol **177** isoliert wurde. Dieser konnte in einer IBX-Oxidation und anschließenden *Wittig*-Olefinierung mit dem Ylid **183** in den Ringschluss-Vorläufer **184** umgesetzt werden. Nach der Optimierung der IFCA-Bedingungen und einer elektrophilen aromatischen Chlorierung wurde das Makrolacton **188** erhalten. Die finale Benzyl-Deblockierung lieferte die postulierte Struktur **67** über fünfzehn lineare Stufen mit einer Gesamtausbeute von 9% (Schema 4.2).



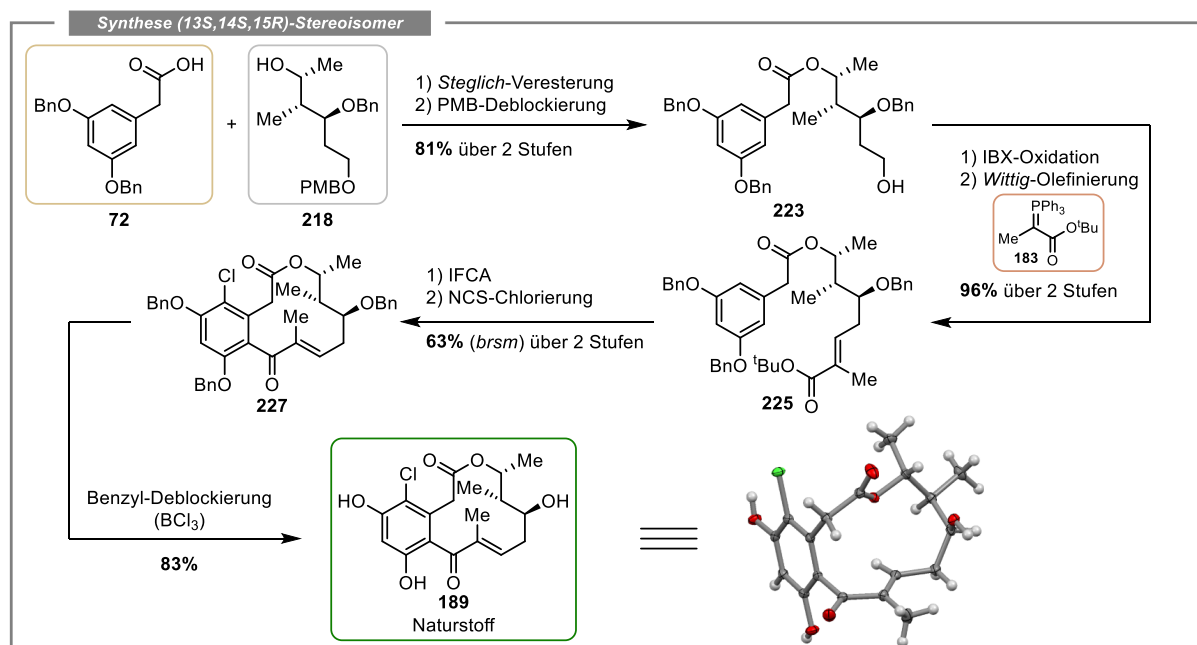
Schema 4.2: Synthese der von *Shang* und *Lin et al.* postulierten Struktur **67**, inklusive der erhaltenen Kristallstruktur (ORTEP-Ellipsoide, 50% Wahrscheinlichkeit) des Zielmoleküls **67**.

Ein anschließender Vergleich zwischen den erhaltenen spektroskopischen Daten der synthetischen und isolierten Verbindung offenbarte signifikante Abweichungen, die eine abweichende Konfiguration des Naturstoffs im aliphatischen Rückgrat nahelegten. Obwohl diese Daten eine (13R,14S,15S)-Konfiguration vermuten ließen, sollte zuerst die Synthese des biosynthetisch wahrscheinlicheren Stereoisomers mit einer *erythro*-Anordnung der Methylgruppen und einer invertierten COH-13 Funktionalität erfolgen. Die daraus resultierende (13S,14S,15R)-Konfiguration erforderte einen neuen Triol-Baustein der zuerst hergestellt werden musste. Sowohl die Synthese des benötigten non-*Evans* anti-Aldols durch die *Heathcock*-Variante als auch die Inversion der betreffenden β -Hydroxy-Funktionalität durch die *Mitsunobu*-Inversion sowie eine Oxidations-/Reduktions-Sequenz scheiterten. Deshalb sollte im nächsten Schritt die sequentielle Einführung der drei Stereozentren erfolgen. Dafür wurde zuerst die PMB-Blockierung von 1,3-Propandiol (**159**) und eine anschließende IBX-Oxidation durchgeführt. Der erhaltene Aldehyd **210** konnte in einer *Roskamp*-Reaktion zum β -Hydroxyester **212** umgesetzt werden. In einer asymmetrischen *Noyori*-Reduktion erfolgte die Einführung des ersten und in der nachfolgenden *Frater-Seebach*-Alkylierung des zweiten Stereozentrums. Nach einer Additions-/Eliminierungs-Reaktion konnte das Amid **215** erhalten werden. Mit der anschließenden Benzyl-Blockierung und MeMgBr -Addition wurde das Methylketon **217** als Vorläufer für die nachfolgende stereoselektive Reduktion isoliert. Die Anwendung von L-Selektrid lieferte in Analogie zu den vorherigen Studien das gewünschte 1,3-*anti* Diol **218**, wohingegen *Luche*-Bedingungen zum 1,3-*syn* Diol **219** führten (Schema 4.3).



Schema 4.3: Synthese des Triol-Fragments **218**, welches für das (13*S*,14*S*,15*R*)-Stereoisomer **189** notwendig war.

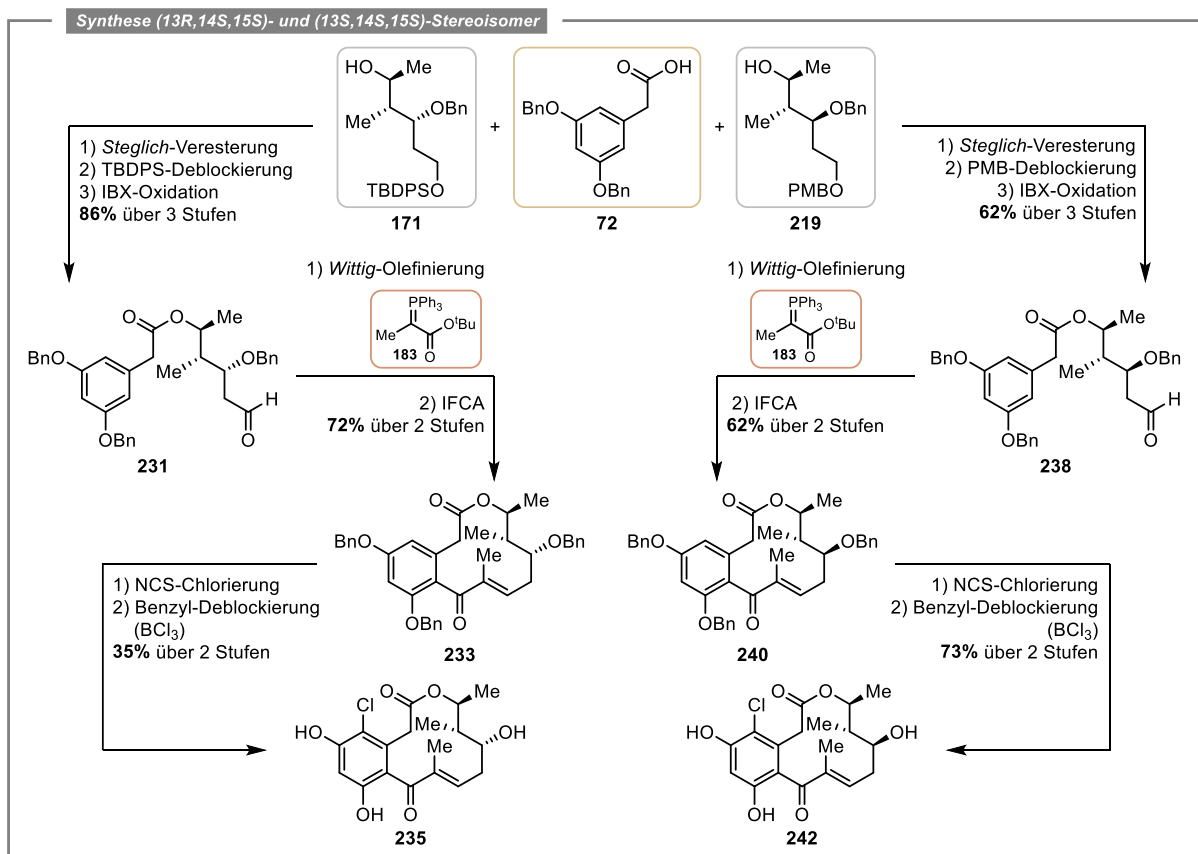
Die Bestätigung der relativen Konfiguration erfolgte auch hier durch die Synthese der Acetonide **220** und **221** sowie deren spektroskopischer Auswertung. Nach der Isolation des erforderlichen Triol-Bausteins **218** konnte die Synthese von (13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**), mit Ausnahme der DDQ-vermittelten PMB-Deblockierung, in identischer Weise zur postulierten Struktur **67** erfolgen. Die Kombination der Bausteine **72**, **218** und **183** lieferte nach einer *Steglich*-Veresterung und *Wittig*-Olefinierung den gewünschten Vorläufer **225**. Nach dem Schlüsselschritt der IFCA, einer Chlorierung und Benzyl-Deblockierung wurde das Makrolacton **189** innerhalb von sechzehn linearen Stufen mit einer Gesamtausbeute von 11% erhalten (Schema 4.4).



Schema 4.4: Synthese des Naturstoffs (13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion **189**, inklusive der erhaltenen Kristallstruktur (ORTEP-Ellipsoide, 50% Wahrscheinlichkeit).

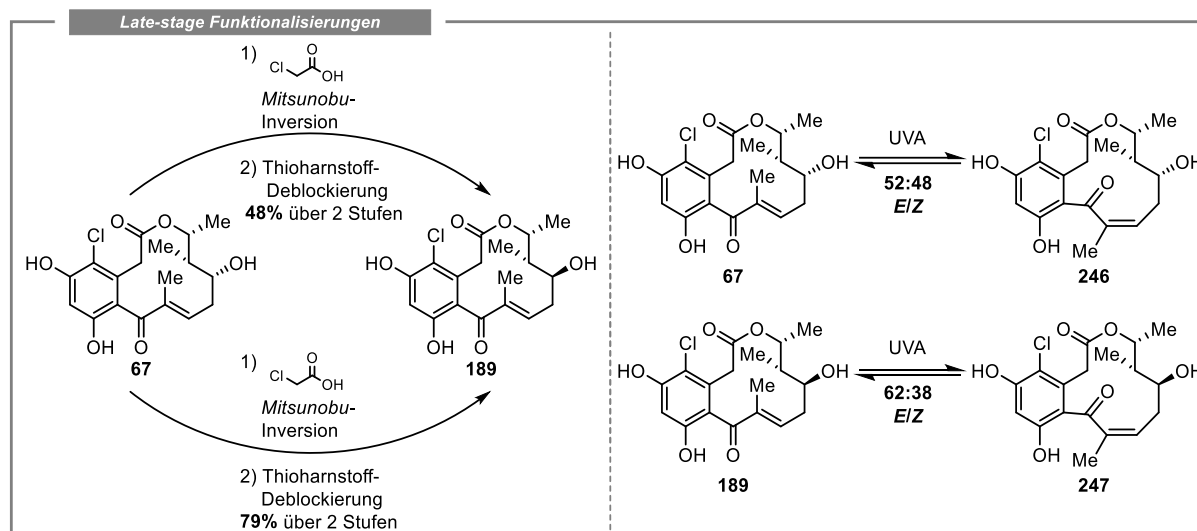
Wurden die spektroskopischen Daten der synthetischen Verbindung **189** mit denen des von *Shang* und *Lin et al.* isolierten Naturstoffs verglichen, konnte eine uneingeschränkte Übereinstimmung

festgestellt werden. Mit der erhaltenen Kristallstruktur wurde zudem die Identität bestätigt, was zu einer Korrektur der absoluten Konfiguration des Naturstoffs von (13*R*,14*S*,15*R*) zu (13*S*,14*S*,15*R*) führte. Neben den *erythro*-Isomeren **67** und **189** war zusätzlich die Synthese der *threo*-Isomere **235** und **242** sowie deren biologische Aktivität von Interesse. Die dafür benötigten Triol-Bausteine **171** und **219** wurden in den vorherigen Synthesen erhalten, sodass die Synthesen der Makrolactone **235** und **242** direkt mit einer *Steglich*-Veresterung starteten. Unter der Verwendung derselben Synthesewege, die für **67** und **189** genutzt wurden, konnten die Zielverbindungen **235** und **242** hergestellt werden. Während eine 14-stufige Sequenz mit einer Gesamtausbeute von 3% zum (13*R*,14*S*,15*S*)-Stereoisomer **235** führte, wurde das (13*S*,14*S*,15*S*)-Stereoisomer **242** in sechzehn linearen Stufen und einer Gesamtausbeute von 6% isoliert (Schema 4.5).



Schema 4.5: Synthese der beiden *threo*-Makrolactone **235** und **242**.

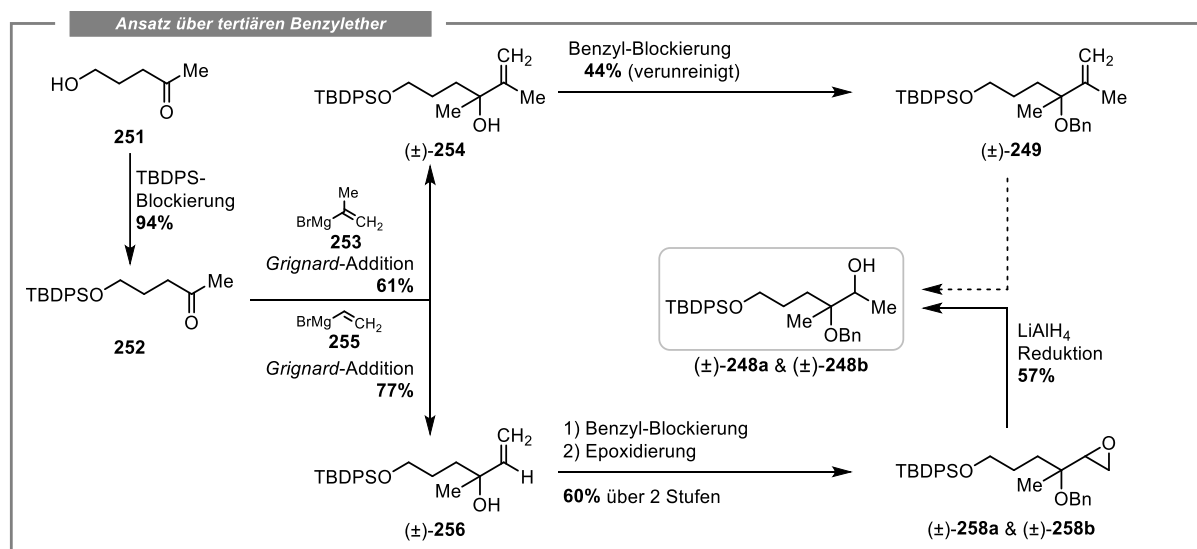
Im Rahmen der Synthese der 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindione konnte die *Mitsunobu*-Inversion als Möglichkeit identifiziert werden, die COH-13 Funktionalität zu funktionalisieren oder zu invertieren (Schema 4.6). Somit war es möglich, die postulierte Struktur **67** in einer zweistufigen Sequenz in den korrigierten Naturstoff **189** zu überführen. Eine solche Inversion konnte bei den *erythro*-Makrolactonen **67** und **189** problemlos erfolgen, wohingegen im Fall der *threo*-Derivate **235** und **242** kein Umsatz beobachtet wurde. Zusätzlich konnte innerhalb der spektroskopischen Analyse aller Makrolactone eine Licht-induzierte *E/Z*-Isomerisierung der C-10–C-11 Doppelbindung beobachtet werden. Diese Isomerisierung wurde in Kombination mit den aufgenommenen UV-Vis Spektren eingehend untersucht. Infolgedessen ermöglichte eine UV-A vermittelte *E/Z*-Isomerisierung die Isolation der beiden *Z*-Isomere **246** und **247** (Schema 4.6). Die *E/Z*-Isomerisierung zeigte sich unabhängig von dem verwendeten Lösungsmittel und wurde sowohl für chlorierte und nicht chlorierte als auch Benzyl-blockierte und deblockierte Makrolactone beobachtet.



Schema 4.6: Die COH-13 Inversion sowie die Licht-induzierte *E/Z*-Isomerisierung als Möglichkeiten der *late-stage* Funktionalisierung von Makrolactonen des Oxacyclododecindion-Typs.

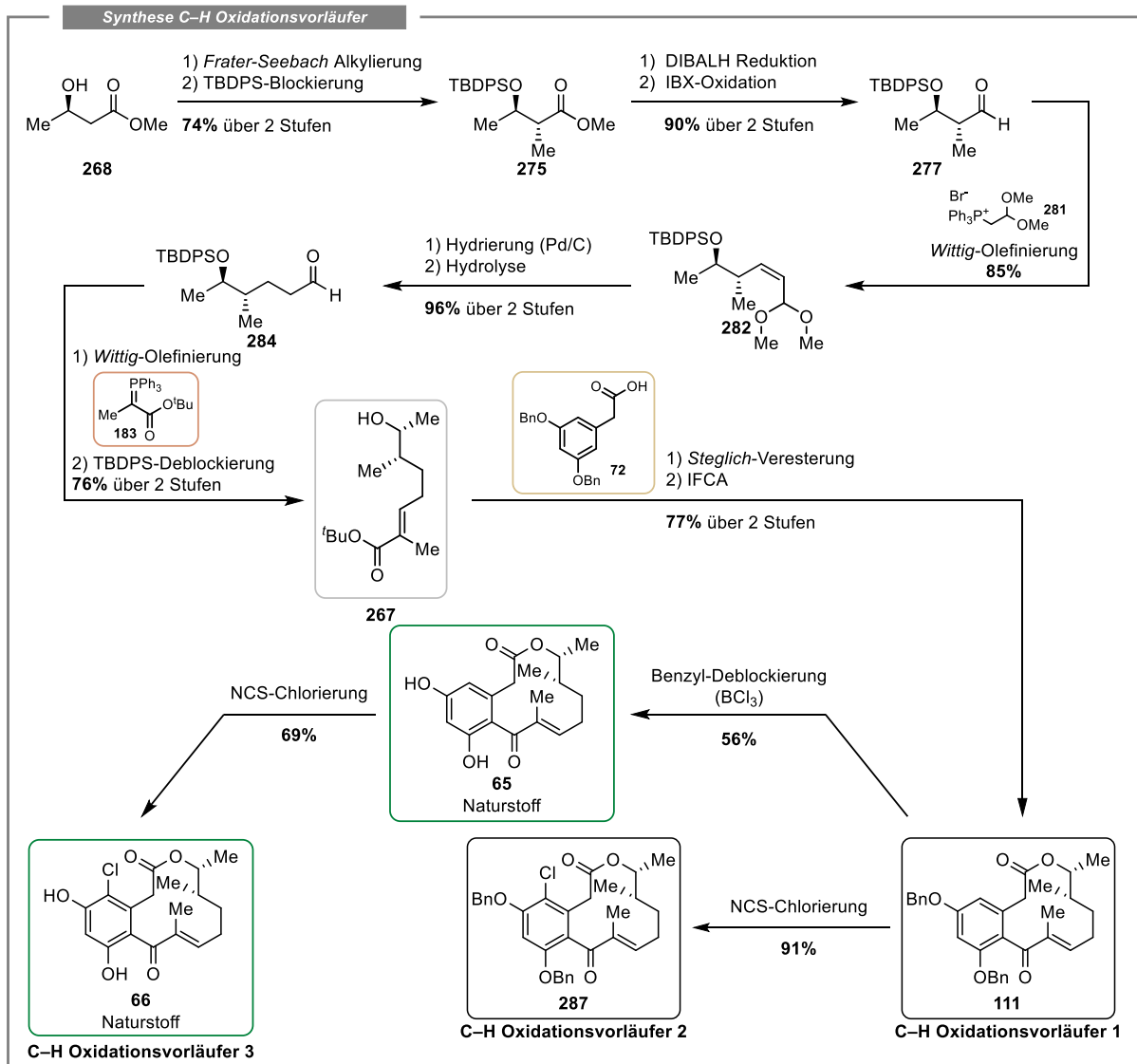
Nach dem erfolgreichen Abschluss des ersten Abschnitts dieser Arbeit standen sechs Makrolactone (**67**, **189**, **235**, **242**, **246**, **247**) für die biologische Evaluierung zur Verfügung.

Im zweiten Teil dieser Arbeit sollte die Synthese und die Aufklärung der absoluten Konfiguration des von *Erkel et al.* isolierten Oxacyclododecindions (**20**) erfolgen (Kapitel 3.2).^[187] Aufbauend auf den bisherigen Beiträgen zur Synthese von Oxacyclododecindion (**20**) wurde in einem ersten Ansatz eine IFCA mit einem Benzyl-blockierten tertiären Alkohol angestrebt.^[131] Dafür war zunächst der tertiäre Alkohol (\pm)-**248a/b** notwendig. Dieser konnte ausgehend von 5-Hydroxypentan-2-on (**251**) in fünf Stufen hergestellt werden. Zuerst erfolgte die TBDPS-Blockierung des primären Alkohols **251**. In einer *Grignard*-Addition mit Vinyl-Magnesiumbromid **255** konnte der tertiäre Alkohol (\pm)-**256** erzeugt werden, der dann durch Benzyl-Blockierung, Epoxidierung und LiAlH_4 -Reduktion in den benötigten Baustein (\pm)-**248a/b** überführt wurde. Eine alternative Route über ein Isopropenylmagnesiumbromid-Addition und anschließende Ozonolyse wurde aufgrund von Schwierigkeiten in der Isolation des Benzyl-blockierten Produkts (\pm)-**249** verworfen (Schema 4.7).



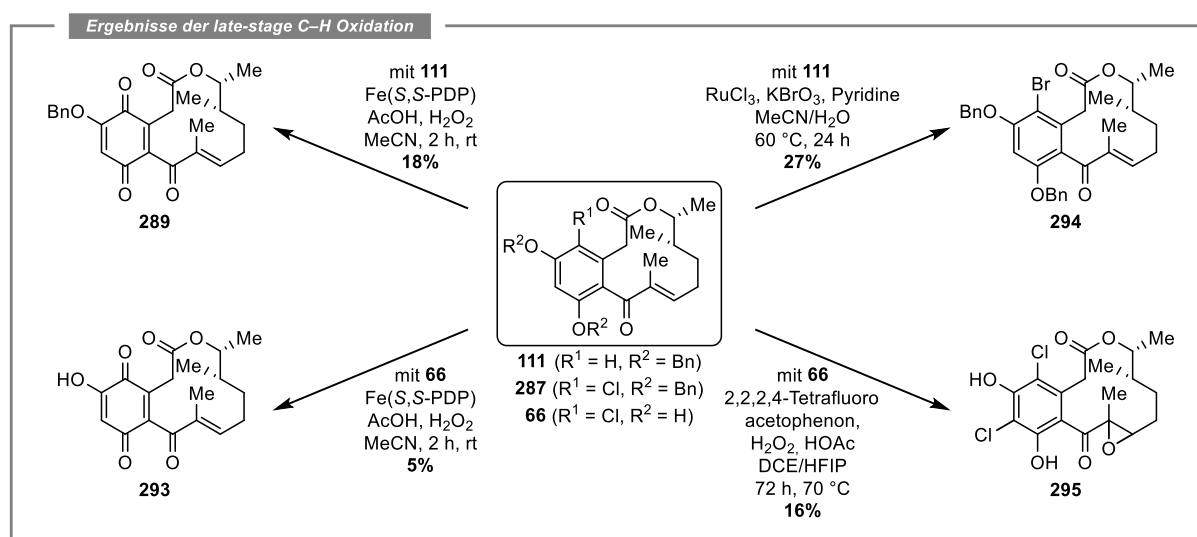
Schema 4.7: Synthese des für die Darstellung von Oxacyclododecindion (**20a**) notwendigen Alkohol-Fragments (\pm)-**248a/b**.

Ein Problem bei der weiteren Verwendung des Alkohol-Bausteins (\pm)-**248a/b** war sowohl die mangelnde Reproduzierbarkeit einzelner Stufen als auch die Beobachtung von nicht identifizierbaren Nebenprodukte infolge der säulenchromatographischen Reinigung. Deshalb wurde dieser Ansatz aufgrund der erhöhten Labilität der aliphatischen Seitenkette verworfen. Diese Ergebnisse führten zu dem Entschluss, dass die Einführung des unter sauren Bedingungen labilen tertiären Alkohols nach dem Schlüsselschritt der IFCA erfolgen sollte. Inspiriert von den Entwicklungen auf dem Gebiet der *remote* C–H Oxidation wurde in einem nächsten Ansatz die biomimetische Oxidation der C-14 Position unter diversen Bedingungen getestet. Die Synthese der C–H Oxidations-Vorläufer **111**, **287** und **66** startete mit einer *Frater-Seebach*-Alkylierung des sekundären Alkohols **268**, gefolgt von einer TBDPS-Blockierung. Der erhaltene Methylester **275** wurde reduziert und durch IBX zum Aldehyd **277** oxidiert, sodass dieser in einer *Wittig*-Olefinierung mit dem Phosphonium-Salz **281** das α,β -ungesättigte Dimethylacetal **282** lieferte. Unter hydrogenolytischen Bedingungen und der anschließenden Hydrolyse des Acetals wurde der Aldehyd **284** erhalten. Die nachfolgende *Wittig*-Olefinierung mit dem Ylid **183** und TBAF-vermittelte TBDPS-Deblockierung führten zum Schlüsselbaustein, dem sekundären Alkohol **267**. Nach literaturbekannten Bedingungen konnte dieser in die C–H Oxidations-Vorläufer **111**, **287** und **66** überführt werden.^[190,191]



Schema 4.8: Stereoselektive Synthese der C–H Oxidations-Vorläufer **111**, **287** und **66**.

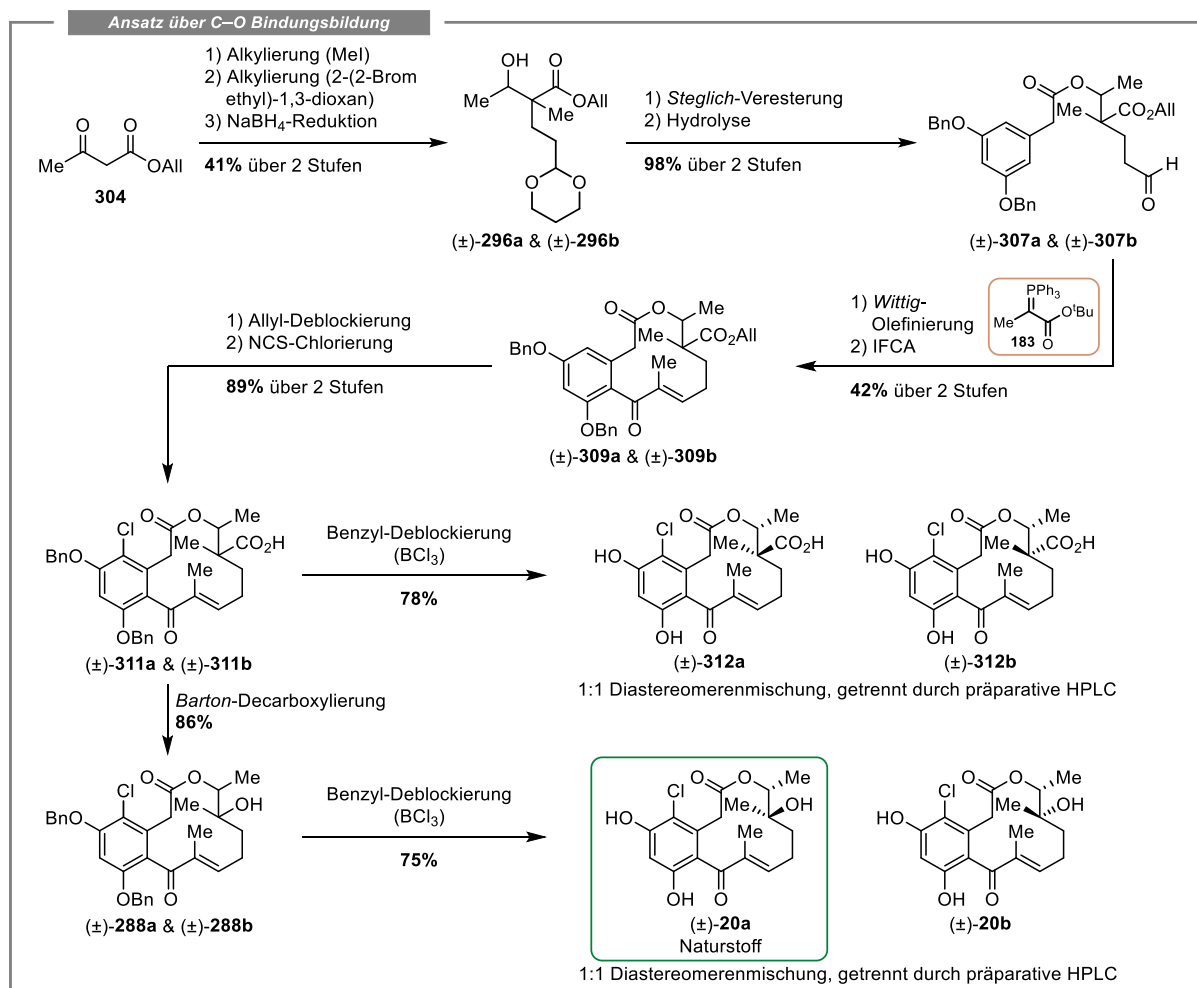
Nach der Synthese dieser C–H Oxidations-Vorläufer wurden verschiedene literaturbekannte Bedingungen getestet, die eine *remote* 3° C–H Oxidation an hochfunktionalisierten Substraten ermöglichen sollten. Neben den vielfach genutzten *White*-Katalysatoren (Fe(PDP), Mn(PDP), Mn(CF₃-PDP)) wurden auch alternative photochemische Methoden untersucht (vgl. Tabelle 3.6 und 3.7). Allerdings konnte keine der genutzten Methoden die C–H Oxidation des aliphatischen Rückgrates herbeiführen. Stattdessen erfolgte überwiegend die Oxidation der Resorcinol-Einheit zum 1,4-Benzochinon, die bei allen drei Vorläufern **111**, **287** und **66** beobachtet werden konnte. Zusätzlich resultierten die oxidativen Bedingungen, infolge der Entstehung von X₂ (X = Cl, Br, I), vereinzelt auch in der Halogenierung des aromatischen Grundgerüsts. Wurden Dioxirane verwendet, konnte eine Epoxidierung der C-10–C-11 Doppelbindung beobachtet werden (Schema 4.9).



Schema 4.9: Erhaltene Nebenprodukte **289**, **293**, **294** und **295** im *Screening* verschiedener Bedingungen zur *remote* C–H Oxidation der Makrolactone **111**, **287** und **66**.

Da der biomimetische Ansatz nicht zu den gewünschten Ergebnissen führte, wurde in einem nächsten Schritt die Einführung des tertiären Alkohols über eine Carbonsäure-Funktionalität im Anschluss an die IFCA getestet. Dafür mussten auch hier zunächst geeignete Vorläufer synthetisiert werden. Die Synthese sollte in einer nicht stereoselektiven Weise erfolgen, da einerseits die Konfiguration des Naturstoffs **20** unbekannt war und andererseits sowohl *erythro*- als auch *threo*-Derivate für die biologische Evaluierung von Interesse waren. Erste Ansätze über eine Umesterung des β -Ketoethylsters (\pm)-**298** scheiterten, weswegen die Synthese mit dem kommerziell erhältlichen β -Ketoallylester **304** gestartet wurde. Eine erste Alkylierung mit Iodmethan, gefolgt von einer zweiten Alkylierung mit 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxan **301** resultierte nach der NaBH₄-Reduktion im Baustein (\pm)-**296a/b**. Dieser wurde in einer Sequenz aus *Steglich*-Veresterung und Hydrolyse zum Aldehyd (\pm)-**307a/b** umgesetzt. Die nachfolgende *Wittig*-Olefinierung und IFCA lieferten das Makrolacton (\pm)-**309a/b** mit einem Allylester in C-14 Position. Durch eine Pd-katalysierte Deallylierung konnte die Carbonsäure freigesetzt und der erste Vorläufer (\pm)-**310a/b** erhalten werden. In einer NCS-Chlorierung wurde der zweite Vorläufer (\pm)-**311a/b** und in der BCl₃-vermittelten Benzyl-Deblockierung das 14-Carboxy-Derivat (\pm)-**312a/b** als dritter Vorläufer erhalten. An diesen drei Vorläufern wurden verschiedene Methoden der Decarboxylierungs-initiierten C–O Bindungsbildung sowie die Acyl-Aroyl-Peroxid-Umlagerung getestet (vgl. Tabelle 3.8), wobei mit der *Barton*-Decarboxylierung des Makrolactons (\pm)-**311a/b** die besten Ergebnisse erreicht wurden. Die Hochskalierung der erfolgreich identifizierten Bedingungen ermöglichte die Einführung des tertiären

Alkohols in einer sehr guten Ausbeute von 86%. Nach der Benzyl-Deblockierung konnte die gewünschte Zielverbindung (\pm)-**20a/b** als Diastereomerenmischung erhalten werden. Eine Trennung der Diastereomerenmischungen der Carbonsäure (\pm)-**311a/b** und des Alkohols (\pm)-**20a/b** mittels präparativer HPLC lieferte die vier Makrolactone ((\pm)-**311a**, (\pm)-**311b**, (\pm)-**20a**, (\pm)-**20b**), die damit für eine biologische Evaluierung zur Verfügung standen (Schema 4.10).



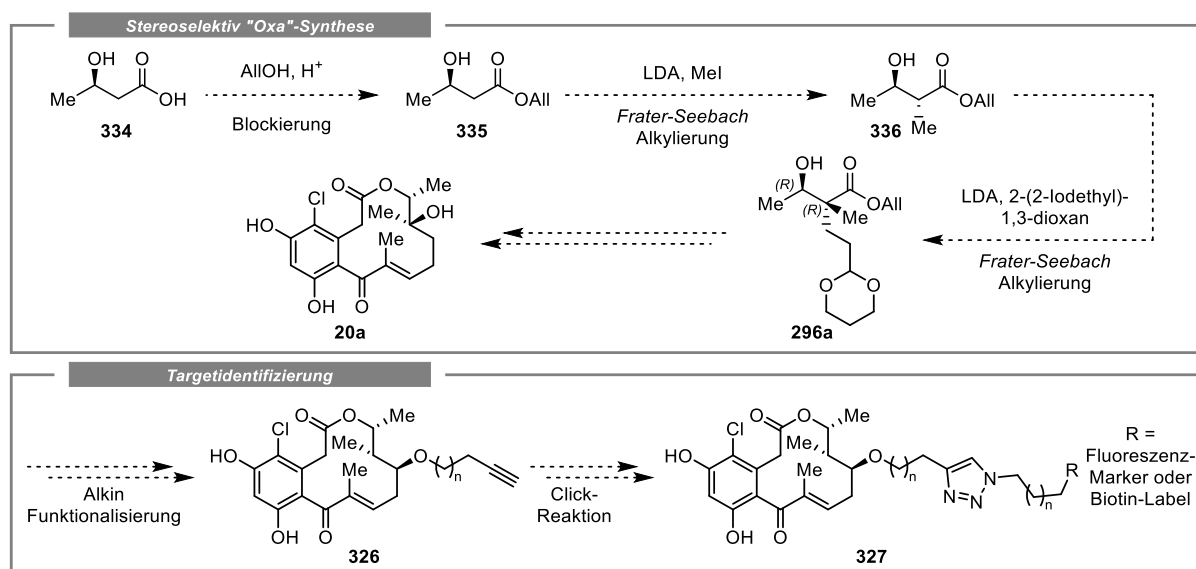
Schema 4.10: Syntheseroute zur Darstellung von Oxacyclododecindion (\pm)-**20a** über den Ansatz der C–O Bindungsbildung im Anschluss an die IFCA.

Zudem ermöglichte die Auftrennung der Mischung von (\pm)-**20a/b** einen spektroskopischen Vergleich der beiden Diastereomere (\pm)-**20a** und (\pm)-**20b** mit der isolierten Verbindung und damit eine Aussage über die Konfiguration des Naturstoffs. Im Fall der *erythro*-Verbindung (\pm)-**20a** konnte eine signifikante Übereinstimmung mit den NMR-Spektren der isolierten Verbindung beobachtet werden, sodass die relative Konfiguration als *erythro*-Anordnung der Methylgruppen definiert wurde. Basierend auf der Beziehung zwischen dem positiven Vorzeichen des Drehwerts der isolierten Verbindung und einer (+)-(15*R*)-Konfiguration wurde die absolute Konfiguration des Naturstoffs (\pm)-**20a** mit (14*R*,15*R*) festgelegt.

Zusammenfassend erfolgten in dieser Arbeit die Synthesen der Naturstoffe (13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**) und (\pm)-(14*R*,15*R*)-Oxacyclododecindion ((\pm)-**20a**) in Kombination mit der Aufklärung der absoluten Konfiguration. Zusätzlich wurde eine stereoselektive und skalierbare Route entwickelt, die einen Zugang zu den Naturstoffen (14*S*,15*R*)-4-Dechloro- (**65**) und (14*S*,15*R*)-14-Deoxyoxacyclododecindion (**66**) ermöglicht.

Unter den optimierten Bedingungen des Schlüsselschritts der IFCA konnten zudem durchgängig Ausbeuten von $\geq 50\%$ erreicht werden, sodass diese Methode auch für komplexe Substrate präparativ nutzbar wird. Eine spektroskopische Auswertung der synthetisierten Makrolactone in Kombination mit den erhaltenen Kristallstrukturen zeigte in allen Fällen mit der charakteristischen L-Konformation und der (Z)-Konfiguration des Esters ähnliche strukturelle Eigenschaften. Ebenfalls konnte sowohl in den *erythro*- als auch in den *threo*-Derivaten eine nahezu senkrechte Anordnung der leicht verdrillten Enon-Funktionalität zum Aromaten beobachtet werden. In Einzelfällen wurde eine Ringinversion zwischen C-13 und C-15 nachgewiesen. Insgesamt konnten in dieser Arbeit zehn Makrolactone hergestellt werden die auf ihre inhibitorische Wirkung in den IL-4 (STAT6) und TGF- β (Smad2/3) induzierten Signalwegen getestet wurden. Dabei befanden sich in beiden Signalwegen unter den fünf aktivsten Vertretern jeweils vier Makrolactone, die in dieser Arbeit synthetisiert worden sind. Die Aufstellung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen offenbarte, dass neben dem bereits bekannten C-4 chlorierten Resorcinol, der Enon-Funktionalität und der (+)-L-Konformation auch der Substitutionsgrad des aliphatischen Rückgrates für das Erreichen exzellenter Aktivitäten berücksichtigt werden muss.

Zukünftige Arbeiten im Bereich der 12-gliedrigen Makrolactone könnten die stereoselektive Synthese von Oxacyclododecindion (**20a**) beinhalten. In Anlehnung an die entwickelte Syntheseroute ist ausgehend von (*R*)-3-Hydroxybuttersäure (**334**) die Darstellung des Allylesters **335** möglich, der nach einer doppelten *Frater-Seebach*-Alkylierung das benötigte Alkohol-Fragment **296a** liefern könnte. Die weiteren Schritte könnten mit Ausnahme der Decarboxylierungs-initiierten C–O Bindungsbildung analog durchgeführt werden. Der Schlüsselschritt zur Einführung des tertiären Alkohols bedarf jedoch weiterer Forschungsarbeit, sodass eine Methode etabliert werden kann, die einen diastereoselektiven Ablauf gewährleistet. Eine weitere Aufgabe kann die Aufklärung des Wirkungsmechanismus der Makrolactone durch die Target-Identifizierung darstellen, wofür die gezeigten Ansätze erste Ausgangspunkte liefern. Alternativ zur Funktionalisierung von 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion wäre auch eine Kombination aus einer Dimethyl-Einheit in C-14 und einer COH-13 Einheit als „Anker“ zur Funktionalisierung denkbar, sodass trotz der Alkin-Funktionalisierung im aliphatischen Rückgrat eine hohe Protein-Ligand Interaktion gegeben sein sollte (Schema 4.11).



Schema 4.11: Zukünftige Forschungsthemen im Bereich der Oxacyclododecindion-Familie könnten die stereoselektive Synthese von Oxacyclododecindion (**20a**) sowie die Target-Identifizierung umfassen.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Arbeitsmethoden und Messgeräte

Lösungsmittel und Chemikalien

Alle Chemikalien und Lösungsmittel wurden, sofern nicht speziell erwähnt, von kommerziellen Anbietern bezogen und ohne vorherige Reinigung genutzt. Die absolutierten Lösungsmittel Acetonitril (MeCN), Tetrahydrofuran (THF), CH_2Cl_2 , Diethylether und Toluol wurden über ein Lösungsmitteltrocknungssystem (*MB SPS 5*) der Firma *MBraun* bezogen. Alternativ wurden CH_2Cl_2 , Chloroform, Cyclohexan, Triethylamin und Diisopropylamin unter Stickstoffatmosphäre über Calciumhydrid getrocknet und anschließend destilliert. THF und Diethylether wurden über Natrium und in Anwesenheit des Indikators Benzophenon getrocknet. Wasserfreies Dimethylsulfoxid (DMSO, 99.7+%, extra trocken, über Molekularsieb, *AcroSeal*®), *N,N*-Dimethylformamid (DMF, 99.8%, extra trocken, über Molekularsieb, *AcroSeal*®), Methanol (MeOH, 99.8%, extra trocken, über Molekularsieb, *AcroSeal*®) und Ethanol (EtOH, 99.5%, extra trocken, über Molekularsieb, *AcroSeal*®) wurden von der Firma *Thermo Scientific Chemicals* (vor Oktober 2021 *Acros Organics*) als extra trockene Lösungsmittel erworben und ohne zusätzliche Aufreinigung verwendet. Eluenten für die Säulenchromatographie (Cyclohexan & Ethylacetat) wurden in technischer Qualität erworben und vor deren Verwendung destillativ gereinigt. Lösungsmittel für sauerstoffempfindliche Reaktionen wurden zuvor durch Einleiten eines Argonstroms in einem Ultraschallbad für 20 min entgast. In analoger Weise erfolgte die Sättigung der Lösungsmittel mit Sauerstoff. Deuteriertes Chloroform für die NMR-Spektroskopie wurde über basischem Aluminiumoxid gelagert, um Säurespuren zu entfernen. Leichtflüchtige organische Lösungsmittel wurden im Grobvakuum an einem Rotationsverdampfer bei einer Wasserbadtemperatur von 30 °C entfernt. Die Entfernung von Acetonitril/Wasser-Mischungen wurde durch Gefriertrocknung an einer Gefriertrocknungsanlage *Alpha 2-4 LDplus* der Firma *Martin Christ* erreicht. 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3-on-1-oxid (IBX) wurde entsprechend einer literaturbekannten Vorschrift nach *Moir et al.* hergestellt.^[406] Unter Verwendung einer literaturbekannten Sequenz wurde 3,5-Bis(benzyloxy)phenylessigsäure (**72**) über fünf Stufen hergestellt.^[211,229,282–284] Auf Basis eines beschriebenen Verfahrens von *Blum et al.* und *Carina Weber* konnte 2-(Triphenylphosphoranylidin)-propionsäureallylester (**156**) ausgehend von 2-Brompropansäure über drei Stufen synthetisiert werden.^[131,285] $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ wurde auf Basis einer Vorschrift von *Sloan et al.* unmittelbar vor dessen Verwendung frisch hergestellt.^[407] $\text{Fe}(\text{S,S-PDP})$, $\text{Fe}(\text{R,R-PDP})$ und $\text{Mn}(\text{R,R-CF}_3\text{-PDP})$ wurden von *Strem Chemicals, Inc.* kommerziell erworben, während $\text{Mn}(\text{S,S-CF}_3\text{-PDP})$, $\text{Mn}(\text{S,S-PDP})$ und $\text{Mn}(\text{R,R-PDP})$ von *Elisabeth Quraishi* basierend auf den Arbeiten von *White et al.* synthetisiert wurden.^[260,261] Dimethyldioxiran (DMDO) und Methyl(trifluoromethyl)dioxiran (TFDO) wurden unter Verwendung literaturbekannter Verfahren hergestellt.^[273,385] Hydroxylperfluorobenziodoxol (PFBI-OH) wurde entsprechend einer zweitstufigen Synthesesequenz von *Liu und Chen et al.* synthetisiert.^[268] Alle anderen kommerziell erhältlichen Reagenzien wurden, sofern nicht anders erwähnt, ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Allgemeine Reaktionsführung

Alle luft- und wasserempfindlichen Reaktionen wurden unter Intergasatmosphäre (Argon oder N₂) unter Verwendung der *Schlenk*-Technik (Vakuum/Intergas-Zyklus) durchgeführt. Schwerflüchtige Reinstoffe wurden zuvor im Reaktionsgefäß vorgelegt und danach eine Schutzgasatmosphäre hergestellt. Flüssige Reagenzien oder Lösungsmittel wurden, sofern nicht anders beschrieben, mittels der gängigen *Schlenk*-Technik über Septen hinzugefügt. Für Hydrierungen unter H₂-Druck wurde ein Druckbehälter (Autoklav) der Firma *Parr Instrument Company* genutzt. Für Temperaturen über der Umgebungstemperatur (20–23 °C) wurden Ölbäder oder Aluminiumblöcke der Firma *Radleys* verwendet. Reaktionen, die niedrigere Temperaturen erforderten, wurden durch Kältemischungen (Eis + Wasser (1:1) für 0 °C; Eis + NaCl (3:1) für –21 °C; Aceton + CO₂ (fest) für –78 °C) temperiert. Wenn ein Temperaturgradient im Bereich von –78 °C bis zur Umgebungstemperatur erforderlich war, wurde ein Eintauchkühler *FT902* der Firma *Julabo* verwendet. Die angegebenen Temperaturen in den Versuchsvorschriften entsprechen dem des jeweiligen Kälte- oder Heizbades. Reaktionskontrollen erfolgten durch Dünnschichtchromatographie, HPLC-MS oder ¹H-NMR Spektroskopie.

Screening / *late-stage* C–H Oxidationsreaktionen

Die *late-stage* Funktionalisierung der drei Vorläufer **111**, **287** und **66** wurde zuerst im kleinen Maßstab (2.0–3.0 mg / 3.7–8.5 µmol) getestet (Abbildung 5.1). Die Umsetzung der Reaktionsmischung wurde mittels HPLC-MS analysiert, nachdem diese durch eine Kieselgelsäule in einer Pasteurpipette filtriert worden war. Nach dem erfolgreichen Umsatz wurde der Reaktionsmaßstab vergrößert und das entstandene Produkt, soweit möglich, isoliert und charakterisiert. Stammlösungen der Reagenzien (z. B. H₂O₂ in MeCN) oder Katalysatoren (z. B. Fe(PDP) in MeCN) wurden entsprechend der Literaturvorschrift vorbereitet und direkt verwendet. Im Rahmen der photochemischen C–H Oxidation wurde ein Reaktionsaufbau analog zu dem in Abbildung 5.2 dargestellten Aufbau verwendet.

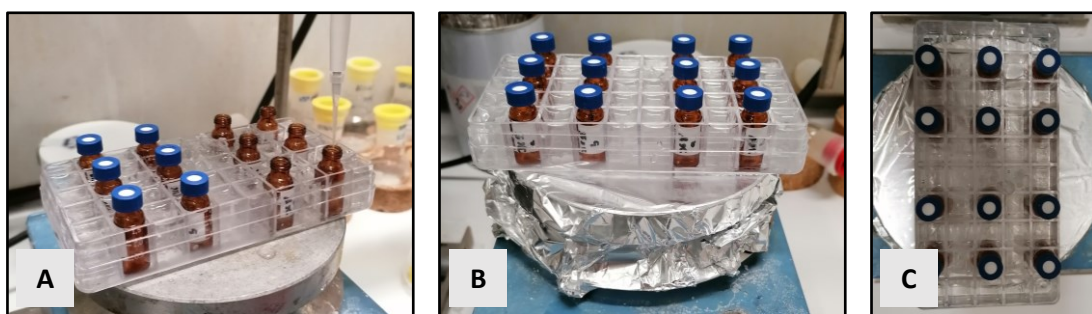


Abbildung 5.1:³ Beispielhafter Aufbau für ein durchgeführtes *Screening* der *late-stage* C–H Oxidationsreaktionen in 1.5 mL Gewindeflaschen (N 9) der Firma *Macherey-Nagel*. Als Verschluss wurden Schraubkappen aus Polypropylen (N 9 + integriertes Silikon/PTFE-Septum) von *Macherey-Nagel* genutzt. A) *Screening*-Ansatz von zwölf Reaktionen in 1.5 mL Vials und Zugabe einer Stammlösung bei 0 °C. B) und C) Vorderansicht und Draufsicht des *Screening*-Ansatzes der zwölf Reaktionen.

³ Die auf dieser Seite gezeigten Bilder sind Fotografien von *Kevin Seipp*.

Photochemische Reaktionen

Für photochemische *Screening*-Ansätze (1.0–2.0 mg / 2.5–3.6 μmol) wurden 1.5 mL Gewindeflaschen (N 9, Klarglas), verschlossen mit Schraubkappen der Firma *VWR International GmbH*, genutzt. Ansätze im präparativen Maßstab wurden in *Schlenk*-Rohren (10–20 mL) aus Borosilikat-Glas der Firma *Rettberg* durchgeführt. Folgende Lichtquellen, im Abstand von 5 cm zum Reaktionsgefäß, sind im Rahmen dieser Arbeit zum Einsatz gekommen: Energiesparlampe *DynaSun 10260 SYD105W* ($P = 105 \text{ W}$, 5400–5500 K) von *DynaSun*; Energiesparlampe *Philips Tornado T2 E27/23W* ($P = 23 \text{ W}$, 2700 K) von *Philips*; blaues LED-Spotlicht *Kessil PR160* ($P = 40 \text{ W}$ – einstellbar auf 25%, 50%, 75% und 100%, $\lambda_{\text{max}} = 390 \text{ nm}$, 427 nm or 440 nm) der Firma *Kessil* oder eine LED-Birne *Müller Licht* ($P = 12 \text{ W}$, 2700 K) der Firma *Müller-Licht International GmbH*. Die hier aufgeführten Spezifikationen sind in den Datenblättern der entsprechenden Lichtquellen zu finden.

Photochemische Reaktionen unter UV-Bestrahlung wurden in einem *Rayonet*[®]-Photoreaktor (RPR 100, *Southern New England Ultraviolet Company*) mit 8/16 zylindrisch angeordneten Lampen (UVA: *Philips TL 8W BLB 1FM/10X25CC*, 8.0 W, $\lambda_{\text{max}} = 360 \text{ nm}$; UVB: *Ushio G8T5E*, 8.0 W, $\lambda_{\text{max}} = 306 \text{ nm}$; UVC: *Philips TUV 8W G8 T5 FAM/10X25BOX*, 8.0 W, $\lambda_{\text{max}} = 250 \text{ nm}$) unter Verwendung von Quarzglas-Geräten durchgeführt. Die Kühlung der Reaktionsgefäße erfolgte durch einen eingebauten Ventilator, sodass die Temperatur stets zwischen 25 °C und 35 °C gelegen hat.

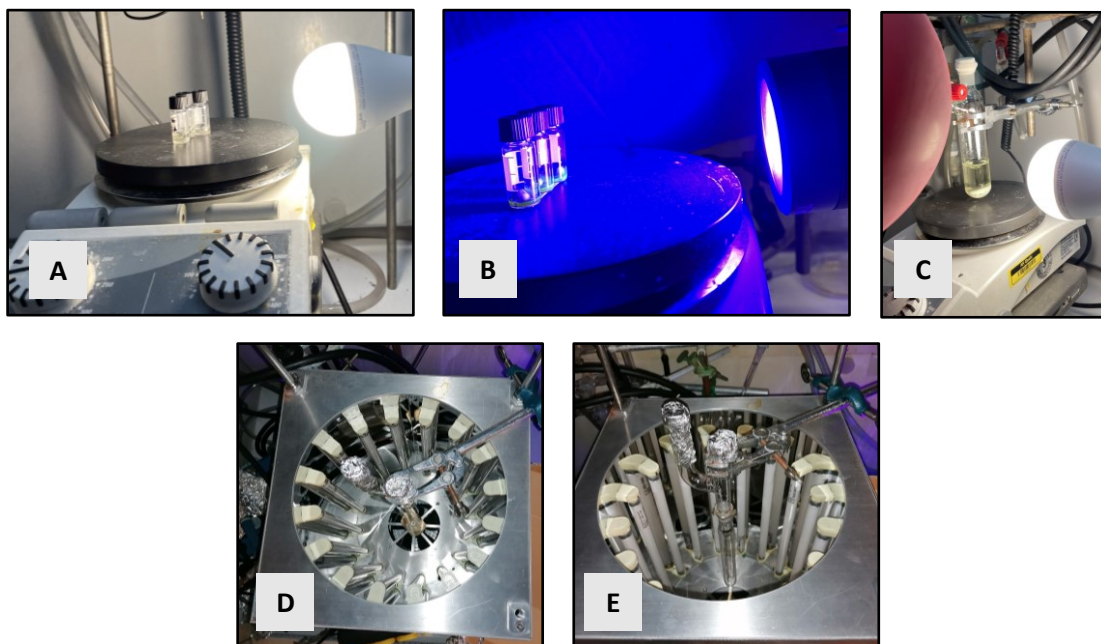


Abbildung 5.2:⁴ Beispielhafte Aufbauten für durchgeführte photochemische Reaktionen. A) und B) durchgeführte Reaktionen der decarboxylierenden C–O Bindungsbildung in 1.5 mL Gewindeflaschen (N 9) der Firma *VWR International GmbH*. C) Klassischer Aufbau eines präparativen Ansatzes der *Barton*-Decarboxylierung unter Belichtung mit einer LED-Lampe. D) und E) Aufbau des *Rayonet*[®]-Photoreaktors mit Quarz-Glasgeräten zur Durchführung von Reaktionen und UV-Bestrahlung.

⁴ Die auf dieser Seite gezeigten Bilder sind Fotografien von [REDACTED] (A–C) und *Kevin Seipp* (D–E).

Elektrochemische Reaktionen

Für elektrochemische Reaktionen wurden ungeteilte Glaszellen und *glassy-carbon* Elektroden C+/C- (10 x 70 x 3 mm) genutzt. Die Elektrodenhalter (Kontakt, Schaft und Schrauben aus Edelstahl) wurden in der institutseigenen Werkstatt angepasst, wobei die Elektroden mit Hilfe einer kleinen Schraube fixiert werden konnten. Die Startmaterialien und Reagenzien der Reaktion wurden in einem 5 mL Schnapdeckelglas vorgelegt, welches dann in die Glaszelle gestellt wurde. Zum Verschließen der Zellen wurde ein Teflonstopfen mit zwei Löchern genutzt, durch diesen zuvor die beiden Elektrodenhalter geführt worden sind. Ein Netzgerät *HMP4040* (4 Kanäle, 384 W, 0 V–32 V, 10 A) der Firma *ROHDE&SCHWARZ* lieferte den nötigen Gleichstrom für die Reaktion.

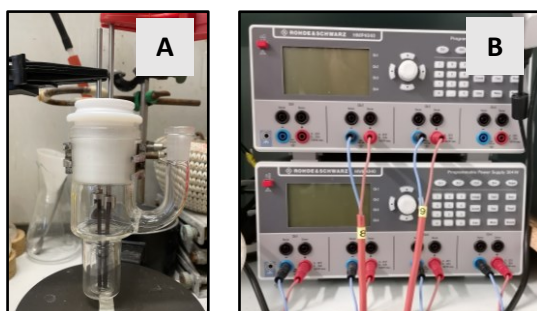


Abbildung 5.3:⁵ Beispielhafter Aufbau für die durchgeführten elektrochemischen Reaktionen. A) Seitenansicht einer ungeteilten Glaszelle mit C+/C- Elektroden. B) Netzgerät *HMP4040* der Firma *ROHDE&SCHWARZ*.

Chromatographie

Zur Reaktionskontrolle mittels analytischer Dünnschichtchromatographie (DC) wurden 0.25 mm Kieselgel-beschichtete Aluminiumplatten des Typs 60 F₂₅₄ (Schichtdicke: 200 µm) der Firma *Merck* genutzt. Zur Detektion wurde UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$ oder 365 nm) oder folgende Anfärbereagenzien genutzt:

- Kaliumpermanganat-Lösung: Kaliumpermanganat (3.0 g), Kaliumcarbonat (20 g), 5%ige Natronlauge (5 mL), Wasser (300 mL)
- Dinitrophenylhydrazin-Lösung: 2,4-Dinitrophenylhydrazin (1.0 g), konz. Schwefelsäure (5 mL), Wasser (8 mL), Ethanol (25 mL)
- Vanillin-Lösung: Vanillin (1.0 g), konz. Schwefelsäure (4 mL), konz. Essigsäure (12 mL), Methanol (100 mL)
- Bromkresolgrün-Lösung: Bromkresolgrün (0.05 g), 2 N Natronlauge (0.15 mL), Isopropanol (250 mL)

Nach dem Eintauchen der DC-Platte in die Lösung erfolgte die Entwicklung durch das Erhitzen mit einem Heißluftfön bei 400 °C. Die Charakterisierung der Substanzen erfolgte durch die R_f -Werte, wobei das Verhältnis der zurückgelegten Strecke der Substanz zu der des Laufmittels berechnet wurde. Die Reinigung der Reaktionsprodukte über Normalphase erfolgte mit dem Prinzip der

⁵ Die auf dieser Seite gezeigten Bilder sind Fotografien von [REDACTED] (A) und *Kevin Seipp* (B).

Flashchromatographie, wobei Kieselgel (Partikelgröße: 35–70 μm , *Acros Organics*) als stationäre Phase zum Einsatz gekommen ist. Die Verdichtung der stationären Phase wurde durch leichtes Klopfen an die Außenwand der Glassäule erreicht. Anschließend wurde das Laufmittel bis zur oberen Grenze der stationären Phase abgelassen und der Vorgang wiederholt, bis keine Verdichtung mehr zu erkennen war. Die Elution erfolgte bei 0.6–0.8 bar N_2 -Überdruck. Die Verhältnisse der verwendeten Laufmittelmische für Dünnschicht- und Flashchromatographie sind in Volumenprozent (v/v) angegeben.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Analytische HPLC: Sowohl für die Reaktionskontrolle komplexer Substanzmischungen als auch zur Methodenentwicklung für darauffolgende präparative Trennungen wurden analytische HPLC-Messungen an einem *1260 Infinity II* HPLC-System der Firma *Agilent Technologies* durchgeführt. Das System bestand dabei aus binärer Pumpe, Hochleistungsentgaser, automatisiertem Probengeber, temperierbarem Säulenofen und Diodenarray-Detektor. Zudem war das System mit einem Quadrupol-ESI-Massenspektrometer (Modell: G6125B, *Agilent InfinityLab LC/MSD Series*) der Firma *Agilent Technologies* verbunden, was die parallele massenspektrometrische Untersuchung der Proben ermöglichte. Die Eluenten setzten sich aus A: Wasser (LCMS grade) + 0.1% Ameisensäure (LCMS grade) und B: Acetonitril (LCMS grade) zusammen. Zur Probenvorbereitung wurde die zu untersuchende Probe im Lösungsmittel (Acetonitril oder Acetonitril/Wasser 1:1) aufgenommen und über einen Spritzenfilter filtriert. Als stationäre Phase wurden folgende Säulen genutzt: für Reaktionskontrollen eine *Supelco Ascentis® Express C₁₈*-Säule (Partikelgröße: 2.7 μm , Länge: 30 mm, Durchmesser: 2.1 mm) und für die Methodenentwicklung eine *Macherey-Nagel (MN) Nucleodur C₁₈-HTEC*-Säule (Partikelgröße: 5 μm , Länge: 150 mm, Durchmesser: 4.6 mm), eine *VWR Avantor ACE5 C₁₈*-Säule (Partikelgröße: 5 μm , Länge: 250 mm, Durchmesser: 4.6 mm), eine *VWR Avantor ACE5 C₁₈-PFP*-Säule (Partikelgröße: 5 μm , Länge: 150 mm, Durchmesser: 4.6 mm), eine *MN Nucleodur PFP*-Säule (Partikelgröße: 5 μm , Länge: 150 mm, Durchmesser: 4.6 mm) oder eine *MN Nucleodur 100-5 CN-RP*-Säule (Partikelgröße: 5 μm , Länge: 150 mm, Durchmesser: 4.6 mm). Alle Messungen wurden bei einer Säulentemperatur von 40 °C und einer Flussrate von 0.7–1.0 mL/min durchgeführt.

Präparative HPLC: Präparative HPLC-Trennungen wurden an einem *Agilent Technologies 1290 Infinity II* System bestehend aus binärer Pumpe, Hochleistungsentgaser, manuellem Injektor (*Serie 1260 Infinity II*), Diodenarray-Detektor (*Serie 1260 Infinity II*) und *Open-Bed* Fraktionskollektor durchgeführt. Als mobile Phase wurden A: Wasser (entnommen über das Reinstwassersystem *OmniaPure UV* der Firma *Stakpure*) + 0.1% Ameisensäure (LCMS grade) und B: Acetonitril (HPLC grade) verwendet. Zur Probenvorbereitung wurde die zu trennende Probe im genutzten Eluenten gelöst, über einen Spritzenfilter filtriert und direkt in die Probenschleife (5 mL) injiziert. Bei schwerlöslichen Proben wurde zur vollständigen Löslichkeit der Substanz DMSO (0.5–2 mL) hinzugefügt. Die Trennungen wurden auf folgenden stationären Phasen durchgeführt: einer *MN Nucleodur C₁₈-HTEC*-Säule (Partikelgröße: 5 μm , Länge: 150 mm, Durchmesser: 32 mm), einer *VWR Avantor ACE5 C₁₈*-Säule (Partikelgröße: 5 μm , Länge: 250 mm, Durchmesser: 30 mm), einer *VWR Avantor ACE5 C₁₈-PFP*-Säule (Partikelgröße: 5 μm , Länge: 150 mm, Durchmesser: 30 mm), einer *MN Nucleodur PFP*-Säule (Partikelgröße: 5 μm , Länge: 150 mm, Durchmesser: 32 mm) oder einer *MN Nucleodur 100-5 CN-RP*-Säule (Partikelgröße: 5 μm , Länge: 150 mm, Durchmesser: 32 mm). Alle Trennungen wurden bei einer Umgebungstemperatur von 18 °C und einer Flussrate von 42.5 mL/min durchgeführt.

Chirale HPLC: Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses chiraler Substanzen erfolgte an einem *1260 Infinity II* System der Firma *Agilent Technologies* mit binärer Pumpe, Hochleistungsentgaser, automatisiertem Probengeber, temperierbarem Säulenofen und Diodenarray-Detektor. Die Eluenten setzten sich aus A: *n*-Hexan (HPLC grade) und B: Ethanol oder Isopropanol (HPLC grade) zusammen. Zur Probenvorbereitung wurde die zu untersuchende Probe in *n*-Hexan/Alkohol (1:1) aufgenommen und über einen Spritzenfilter filtriert. Als stationäre Phase wurden folgende Säulen der Firma *Daicel* genutzt: *Chiralpak*[®] IA-3, IB-3, IC-3, ID-3, IE-3 und IF-3 (Partikelgröße: 3 µm, Länge: 250 mm, Durchmesser: 4.6 mm). Alle Messungen wurden bei einer Säulentemperatur von 40 °C und einer Flussrate von 1.0 mL/min durchgeführt.

Die Auswertung der aufgenommenen Chromatogramme erfolgte mit der Software *MestreNova v14.2.0* der Firma *Mestrelab Research*.

NMR-Spektroskopie

Alle 1D-(¹H-NMR, ¹³C-NMR) und 2D-(¹H-¹³C-HSQC, ¹H-¹³C-HMBC, ¹H-¹H-COSY, ¹H-¹H-NOESY, ¹H-¹H-TOCSY) Messungen wurden in deuterierten Lösungsmitteln der Firma *Deutero* und an einem der folgenden Spektrometer der Firma *BRUKER* vermessen:

- 300 MHz *Bruker Avance III HD 300* (5 mm BBFO-Probenkopf mit z-Gradient und ATM, sowie *BACS 60* Probenwechsler) in Vollautomation
- 400 MHz *Bruker Avance II 400* (5 mm BBFO-Probenkopf mit z-Gradient und ATM, sowie *SampleXpress 60* Probenwechsler) in Vollautomation
- 400 MHz *Bruker Avance III HD 400* (5 mm N₂-gekühlter BBO-Cryoprobenkopf (BB/H+F) mit z-Gradient und ATM, sowie *SampleXpress 60* Probenwechsler) im Servicebetrieb durch die Mitarbeitenden der NMR-Abteilung
- 600 MHz *Bruker Avance III 600* (5 mm TCI-Cryoprobenkopf mit z-Gradient und ATM, sowie *SampleXpress Lite 16* Probenwechsler) im Servicebetrieb durch die Mitarbeitenden der NMR-Abteilung oder durch *Paul Eckhardt*

¹³C-NMR-Messungen wurden ¹H-breitbandentkoppelt durchgeführt. Die 1D-Spektren zeigen die Intensität in Abhängigkeit der chemischen Verschiebung δ in ppm, wobei die Resonanzsignale der deuterierten Lösungsmittel (Tabelle 6.1) als interner Standard dienten. Die chemische Verschiebung δ wurde in der Mitte des Kopplungsmusters abgelesen und die zugehörigen Kopplungskonstanten (*J*) sind in Hertz (Hz) angegeben. Die Signalmultiplizitäten sind entsprechend ihrer beobachteten Erscheinung und nicht basierend auf der erwarteten Multiplizität angegeben und wurden wie folgt abgekürzt: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintett), sept (Septett), m (Multipllett) sowie Kombinationen aus diesen. Diastereotope Protonenpaare sind mit tiefgestellten Indizes a (tieffeldig) und b (hochfeldig) abgekürzt und *E/Z*-Isomere sind sofern möglich separiert mit *Z* (*cis*) und *E* (*trans*) aufgeführt. Die relative Konfiguration der Makrolactone wurde über NOE-Kontakte der entsprechenden Probe zugeordnet. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit der Software *MestreNova v14.2.0* der Firma *Mestrelab Research*. Bei der NMR-Auswertung erfolgte die Nummerierung der Substanzen zur Vereinfachung und besseren Übersicht entlang der Molekülhauptkette, was von der offiziellen IUPAC-Nomenklatur abweichen kann.

Tabelle 6.1: Signale der deuterierten Lösungsmittel zur Kalibration der aufgenommenen NMR-Spektren.^[408]

Lösungsmittel	Kern	δ [ppm]
CDCl ₃ -d ₁	¹ H	7.26
	¹³ C	77.16
Aceton-d ₆	¹ H	2.05
	¹³ C	29.84
DMSO-d ₆	¹ H	2.50
	¹³ C	39.52
MeCN-d ₃	¹ H	1.94
	¹³ C	1.32
MeOH-d ₄	¹ H	3.31
	¹³ C	49.00

UV-Vis Spektroskopie

Absorptionsspektren wurden mit einem *Evolution 201 UV-Visible* Spektrophotometer der Firma *Thermo Fisher Scientific* aufgenommen. Für die Messungen wurden Quarzküvetten mit einer Schichtdicke von 10 mm genutzt.

ECD & VCD Spektroskopie

UV- und ECD-Messungen wurden an einem *JASCO J-815* Spektrometer, gekoppelt mit einem *JASCO PTC-423S/15* Temperaturregler, durchgeführt. Die Messungen erfolgten in einem spektralen Bereich von 185–400 nm, mit einer Scangeschwindigkeit von 50 nm/min bei 20 °C, wurden fünfmal wiederholt und abschließend gemittelt. Der Lösungsmittelhintergrund wurde unter identischen Bedingungen aufgenommen und von der Probenmessung subtrahiert. Das erhaltene experimentelle Spektrum wurde mit dem Boltzmann-gemittelten simulierten Spektrum verglichen. Die simulierten Spektren wurden mit der Software *SpecDis 1.71* und den aus DFT-Rechnungen erhaltenen Output Files erstellt.^[315]

IR- und VCD-Messungen erfolgten mit einem *Tensor 27* FTIR-Spektrometer und gekoppeltem *PMA50*-Modul. Der für 1400 cm⁻¹ optimierte photoelastische Modulator verwendete eine 100 µm große BaF₂-Probenzelle. Die IR-Daten wurden im Spektralbereich von 4000–800 cm⁻¹ mit sechzehn Scans aufgenommen. Die Basislinienkorrektur erfolgte durch Subtraktion des aufgenommenen Lösungsmittelspektrums. VCD-Spektren wurden mit einer Akkumulationszeit von 360 min und einer Auflösung von 4 cm⁻¹ im Spektralbereich von 1800–800 cm⁻¹ gemessen. Die Basislinienkorrektur erfolgte durch den Abzug eines Lösungsmittelspektrums, welches unter identischen Bedingungen gemessen wurde.

ECD- und VCD-Messungen im Zusammenhang mit dieser Arbeit wurden von XXXXXXXXXX durchgeführt und ausgewertet.

Massenspektrometrie

HPLC-ESI-MS: Massenspektrometrische Untersuchungen gekoppelt mit analytischen HPLC-Messungen wurden an einem Quadrupol-ESI-Massenspektrometer (Modell: G6125B, *Agilent InfinityLab LC/MSD Series*) und einem *1260 Infinity II* HPLC-System der Firma *Agilent Technologies* durchgeführt. Die verwendeten mobilen und stationäre Phasen, sowie andere Spezifikationen können im Abschnitt Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) gefunden werden.

HR-ESI/APCI/APPI-MS: Hochaufgelöste Massenspektren wurden durch die Mitarbeitenden der Analytikabteilung des Department Chemie an der Johannes Gutenberg-Universität aufgenommen. Die Messungen erfolgten an einem *Agilent G6545A Q-Tvon*-Massenspektrometer in Kombination mit einem *Agilent 1260 Infinity II* HPLC System der Firma *Agilent Technologies*. Die Kalibrierung des Systems erfolgte am Tag der Messung durch einen externen Standard. Die in dieser Arbeit aufgeführten Massen beziehen sich auf die entsprechenden Kationen $[M+H]^+$, $[M+Na]^+$, $[M+K]^+$ und $[M+NH_4]^+$, mit einer maximalen Ungenauigkeit von <5 ppm.

Polarimetrie

Zur Bestimmung der optischen Aktivität von chiralen Substanzen wurde ein *PerkinElmer 241 MC* Polarimeter verwendet. Nach der Aufnahme des Blindwertes durch das verwendete Lösungsmittel, erfolgte die Messung mit einer Quarzküvette (Länge = 10 cm, Volumen = 1 mL) bei einer Wellenlänge von $\lambda = 589$ nm (Na-D-Linie). Das verwendete Lösungsmittel und die Konzentration der Probe in g/100 mL wurden an entsprechender Stelle angegeben.^[409]

Schmelzpunktbestimmung

Der Schmelzbereich isolierter Verbindungen wurde an einem Schmelzpunktsystem *MP30* der Firma *Mettler Toledo* bestimmt.

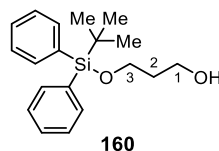
Kristallstrukturanalyse

Die röntgenkristallographischen Untersuchungen erfolgten über die zentrale Abteilung für Kristallstrukturanalyse der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durch [REDACTED]. Messungen wurden an einem *Stoe IPDS-2T* mit Mo K_α Strahlung (Graphitmonochromator) und *Stoe Stadivari* mit Cu K_α Strahlung (Graphitmonochromator) durchgeführt. Die graphische Visualisierung der Kristallstrukturen erfolgte durch die Software *Mercury* der Organisation *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC).

5.2 Versuchsvorschriften

5.2.1 Vorschriften zu Kapitel 3.1.1

3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)propan-1-ol (**160**)



Unter Verwendung einer publizierten Vorschrift synthetisiert.^[288]

tert-Butyldiphenylchlorosilan (3.00 mL, 11.5 mmol, 1.00 Äq.) und *N,N*-Diisopropylethylamin (7.26 mL, 42.7 mmol, 3.70 Äq.) wurden in sequentieller Reihenfolge zu einer Lösung aus 1,3-Propanediol (**159**, 2.63 g, 34.6 mmol, 3.00 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (25 mL) gegeben und über 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz des Startmaterials **159** wurde die Reaktion durch die Zugabe von H₂O (30 mL) beendet, mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert und die kombinierten organischen Phasen mit *brine* (20 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc, 3:1) gereinigt, sodass der TBDPS-Ether **160** als farbloser Feststoff erhalten wurde.

Ausbeute: 3.06 g (9.73 mmol, 84%).

R_f-Wert: 0.33 (cHex/EtOAc, 3:1).

Schmelzbereich: 42–43 °C (EtOAc).

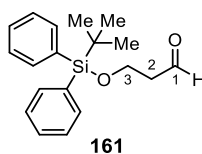
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_H = 7.74–7.63 (m, 4H, CH_{arom}), 7.49–7.35 (m, 6H, CH_{arom}), 3.85 (pseudo-td, *J* = 5.6, 2.1 Hz, 4H, 1-CH₂, 3-CH₂), 2.30 (s, 1H, OH), 1.82 (quint, *J* = 5.7 Hz, 2H, 2-CH₂), 1.06 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_C = 135.7 (4C, 4 x *o*-CH), 133.4 (2C, 2 x *ipso*-C), 129.9 (2C, 2 x *p*-CH), 127.9 (4C, 4 x *m*-CH), 63.4 (3-CH₂), 62.1 (1-CH₂), 34.4 (2-CH₂), 27.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 19.2 (SiC(CH₃)₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3342, 3071, 2931, 2857, 1472, 1427, 1390, 1361, 1189, 1109, 965, 823, 736, 701, 613, 504, 433.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₉H₂₇O₂Si⁺: 315.1775 [M+H]⁺; *m/z* gefunden: 315.1778.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[410]

3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)propanal (**161**)

Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Pannecoucke et al.* hergestellt.^[289]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde der TBDPS-blockierte Alkohol **160** (4.00 g, 12.7 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem MeCN (260 mL) gelöst, IBX (8.90 g, 31.8 mmol, 2.50 Äq.) hinzugefügt und die Suspension über aktiviertem 3 Å Molsieb (5.08 g) gerührt. Nach 4 h wurde das Lösungsmittel bei Raumtemperatur unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc (100 mL) suspendiert und über *Celite*[®] filtriert. Nach dem Entfernen des organischen Lösungsmittels konnte der Aldehyd **161** (3.96 g, 12.7 mmol, 100%) als gelb-grünliches Öl isoliert werden, welches ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wurde.

Ausbeute: 3.96 g (12.7 mmol, 100%).

R_f-Wert: 0.61 (cHex/EtOAc, 3:1).

¹H-NMR, COSY (300 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_H = 9.82 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, 1-CHO), 7.70–7.61 (m, 4H, CH_{arom}), 7.50–7.33 (m, 6H, CH_{arom}), 4.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, 3-CH₂), 2.61 (td, *J* = 6.0, 2.2 Hz, 2H, 2-CH₂), 1.04 (s, 9H, C(CH₃)₃).

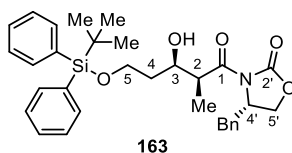
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (75.5 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_C = 202.1 (1-CHO), 135.7 (4C, 4 x *o*-CH), 133.4 (2C, 2 x *ipso*-C), 130.0 (2C, 2 x *p*-CH), 127.9 (4C, 4 x *m*-CH), 58.4 (3-CH₂), 46.5 (2-CH₂), 26.9 (3C, SiC(CH₃)₃), 19.3 (SiC(CH₃)₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3071, 3050, 2958, 2931, 2888, 2858, 2731, 1728, 1472, 1427, 1390, 1109, 823, 741, 702, 613, 505, 490.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₉H₂₄O₂SiNa⁺: 335.1438 [M+Na]⁺; *m/z* gefunden: 335.1433.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[289]

(S)-4-Benzyl-3-((2S,3R)-5-((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)-3-hydroxy-2-methylpentanoyl) oxazolidin-2-on (**163**)



Die *Evans*-Aldolreaktion wurde auf Basis einer Vorschrift von *Maier et al.* durchgeführt.^[290]

Unter Schutzgasatmosphäre wurden nacheinander und innerhalb von 10 min bei 0 °C *n*-Bu₂BOTf (1M in CH₂Cl₂, 10.1 mL, 10.1 mmol, 1.05 Äq.) sowie NEt₃ (1.52 mL, 11.0 mmol, 1.14 Äq.) tropfenweise zu einer Lösung von (S)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (**162**, 2.02 g, 8.64 mmol, 0.90 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (45 mL) gegeben. Nach 45 min wurde die Lösung auf –78 °C gekühlt, gefolgt von der langsamen Zugabe des Aldehyds **161** (3.00 g, 9.60 mmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (12 mL + 2 mL). Nach 2 h bei –78 °C und weiteren 1.5 h bei 0 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, 40 mL) abgebrochen. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) extrahiert und die kombinierten organischen Extrakte getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in MeOH (45 mL) gelöst, gefolgt von der Zugabe einer H₂O₂-Lösung (35%, 23 mL) bei 0 °C. Nach 1 h wurde der Überschuss an H₂O₂ durch die langsame Zugabe einer NaHSO₄-Lösung (10%, aq., 30 mL) vernichtet und mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit NaHCO₃-Lösung (ges., aq., 20 mL) und *brine* (20 mL) gewaschen, filtriert, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel entfernt. Zur Entfernung der Bor-Verbindungen wurde das Rohprodukt zuerst über eine Filtersäule (cHex/EtOAc, 2:1) gespült, bevor nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Toluol/EtOAc, 95:5) der Alkohol **163** (4.16 g, 7.63 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 4.16 g (7.63 mmol, 88%).

R_f-Wert: 0.18 (Toluol/EtOAc, 95:5).

[α]_D²³ = +31.8 (c 1.02, CHCl₃).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_H = 7.71–7.64 (m, 4H, CH_{arom}), 7.46–7.18 (m, 11H, CH_{arom}), 4.75–4.65 (m, 1H, 4'-CH), 4.29–4.15 (m, 3H, 3-CH, 5'-CH₂), 3.93–3.78 (m, 3H, 2-CH, 5-CH₂), 3.46 (s_{br}, 1H, OH), 3.28 (dd, *J* = 13.4, 3.3 Hz, 1H, CH_{2-A} Bn-Evans), 2.79 (dd, *J* = 13.4, 9.6 Hz, 1H, CH_{2-B} Bn-Evans), 1.88–1.76 (m, 1H, 4-CH_{2-A}), 1.72–1.62 (m, 1H, 4-CH_{2-B}), 1.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃).

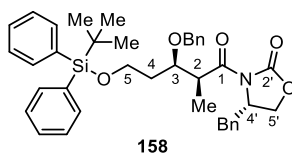
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_C = 176.6 (1-CON), 153.2 (2'-NCO₂), 135.7 (2C, 2 x *o*-CH_{TBDPS}), 135.7 (2C, 2 x *o*-CH_{Evans}), 135.3 (*ipso*-C_{Evans}), 133.4 (*ipso*-C_{TBDPS}), 133.3 (*ipso*-C_{TBDPS}), 129.9 (2C, 2 x *p*-CH_{TBDPS}), 129.6 (2C, 2 x *o*-CH_{Evans}), 129.1 (2C, 2 x *m*-CH_{Evans}), 127.9 (4C, 4 x *m*-CH_{TBDPS}), 127.5 (*p*-CH_{Evans}), 70.9 (3-CH), 66.3 (5'-CH₂), 62.7 (5-CH₂), 55.4 (4'-CH), 42.9 (2-CH), 37.9 (CH₂ Bn-Evans), 36.1 (4-CH₂), 27.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 19.2 (SiC(CH₃)₃), 11.4 (2-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3510, 3070, 2931, 2858, 1781, 1697, 1456, 1428, 1387, 1209, 1110, 739, 703, 505.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₂H₃₉NO₅SiNa⁺: 568.2489 [M+Na]⁺; *m/z* gefunden: 568.2492.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[290,411]

(S)-4-Benzyl-3-((2S,3R)-3-(benzyloxy)-5-((tert-butyl)diphenylsilyloxy)-2-methylpentanoyl) oxazolidin-2-one (**158**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Guindon et al.* synthetisiert.^[293]

Zu einer eisgekühlten Lösung des sekundären Alkohols **163** (2.32 g, 4.24 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cHex}$ (42 mL, 1:2) wurden unter Schutzgasatmosphäre Benzyl-2,2,2-Trichloracetimidat (1.21 mL, 6.37 mmol, 1.50 Äq.) und katalytische Mengen TfOH (38.0 μL , 0.42 mmol, 0.10 Äq.) hinzugegeben. Innerhalb von 2 h wurde die Reaktion langsam erwärmt, wobei das Kältebad eine maximale Temperatur von 12 °C erreichte. Die erneute Zugabe von TfOH (38.0 μL , 0.42 mmol, 0.10 Äq.) erfolgte analog zur ersten Zugabe bei 0 °C, gefolgt von dem anschließenden Erwärmen auf maximal 12 °C innerhalb von 2 h (dieser Zyklus wurde zweimal wiederholt, viermal in Summe). Nach der vollständigen Umsetzung des Startmaterials, detektiert durch HPLC-MS, wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (ges., aq., 50 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde in Diethylether (100 mL) aufgenommen und extrahiert (3 x 100 mL). Die vereinten organischen Phasen wurden mit NaHCO_3 -Lösung (ges., aq., 20 mL) und *brine* (20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 12:1) lieferte den Benzylether **158** (2.12 g, 3.33 mmol, 79% (82% Reinheit, bestimmt über UV-DAD Detektor bei 254 nm)) als farbloses Öl. Für analytische Zwecke wurde eine kleine Menge des verunreinigten Produkts mittels präparativer HPLC (VWR C_{18} -PPF, isokratisch 80% MeCN in H_2O , 20 min) gereinigt.

Ausbeute: 2.12 g (3.33 mmol, 79% (82% Reinheit, mittels UV-DAD Detektor bei 254 nm)).

R_f -Wert: 0.50 (cHex/EtOAc, 3:1).

t_R -Wert (HPLC): 15.9 min (VWR C_{18} -PPF, isokratisch 80% MeCN in H_2O).

$[\alpha]_D^{23}$ = +59.2 (c 0.99, CHCl_3).

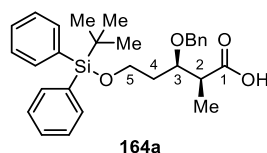
$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, ppm): δ_{H} = 7.71–7.61 (m, 4H, CH_{arom}), 7.46–7.16 (m, 16H, CH_{arom}), 4.56 (d, J = 11.2 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-A Bn}}$), 4.52–4.45 (m, 1H, 4'-CH), 4.45 (d, J = 11.2 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-B Bn}}$), 4.22 (qd, J = 6.9, 4.9 Hz, 1H, 2-CH), 4.07 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H, 5'- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 3.97–3.89 (m, 2H, 3-CH, 5'- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 3.86–3.73 (m, 2H, 5- CH_2), 3.28 (dd, J = 13.3, 3.3 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-A Bn-Evans}}$), 2.74 (dd, J = 13.3, 9.7 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-B Bn-Evans}}$), 1.97–1.85 (m, 1H, 4- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 1.81–1.70 (m, 1H, 4- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 1.26 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 2- CH_3), 1.06 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, ppm): δ_{C} = 175.2 (1-CON), 153.3 (2'-NCO₂), 138.5 (*ipso*- C_{Bn}), 135.8 (2C, 2 x *o*- CH_{TBDPS}), 135.7 (2C, 2 x *o*- CH_{TBDPS}), 135.6 (*ipso*- C_{Evans}), 134.0 (*ipso*- C_{TBDPS}), 133.9 (*ipso*- C_{TBDPS}), 129.7 (2C, 2 x *p*- CH_{TBDPS}), 129.6 (2C, 2 x *o*- CH_{Evans}), 129.1 (2C, 2 x *m*- CH_{Evans}), 128.4 (2C, 2 x *m*- CH_{Bn}), 128.3 (2C, 2 x *o*- CH_{Bn}), 127.8 (2C, 2 x *m*- CH_{TBDPS}), 127.8 (2C, 2 x *m*- CH_{TBDPS}), 127.7 (*p*- CH_{Bn}), 127.4 (*p*- CH_{Evans}), 77.6 (3-CH), 72.7 ($\text{CH}_{2\text{ Bn}}$), 66.1 (5'- CH_2), 60.5 (5- CH_2), 55.9 (4'-CH), 40.9 (2-CH), 37.9 ($\text{CH}_{2\text{ Bn-Evans}}$), 35.1 (4- CH_2), 27.0 (3C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 12.9 (2- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2957, 2931, 2857, 1778, 1698, 1555, 1428, 1384, 1350, 1236, 1208, 1108, 823, 738, 700, 614, 505.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{NO}_5\text{SiNa}^+$: 658.2959 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; m/z gefunden: 658.2955.

(2*S*,3*R*)-3-(Benzyloxy)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpentansäure (**164a**)



Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Maier et al.* hergestellt.^[290]

Zu einer Lösung von Oxazolidin-2-on **158** (4.45 g, 6.99 mmol, 1.00 Äq.) in THF/H₂O (140 mL, 3:1) wurden bei 0 °C langsam eine H₂O₂-Lösung (35%, aq., 3.01 mL, 35.0 mmol, 5.00 Äq.) sowie eine LiOH-Lösung (1 M, aq., 14 mL, 14.0 mmol, 2.00 Äq.) hinzugegeben. Der Kolbeninhalt wurde bei gleicher Temperatur für 1 h und dann für weitere 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Überschuss an H₂O₂ wurde durch Zugabe von Na₂SO₃-Lösung (778 mM, aq., 45 mL, 35 mmol, 5.00 Äq.) vernichtet und das verbleibende THF wurde unter vermindertem Druck bei einer maximalen Badtemperatur von 25 °C entfernt. Der pH-Wert des Rückstands wurde mit Hilfe von 1 M HCl (aq.) bei 0 °C auf einen Wert von 2 eingestellt. Die resultierende trübe Lösung wurde mit Diethylether (5 x 120 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 12:1, 1% AcOH) konnte die Carbonsäure **164a** (3.21 g, 6.73 mmol, 96%) als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute: 3.21 g (6.73 mmol, 69%).

R_f-Wert: 0.32 (cHex/EtOAc, 3:1, 1% AcOH).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +20.7$ (c 1.01, CHCl₃).

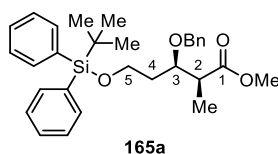
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_{H} = 10.62 (s_{br}, 1H, 1-COOH), 7.70–7.59 (m, 4H, CH_{arom}), 7.46–7.19 (m, 11H, CH_{arom}), 4.61 (d, J = 11.2 Hz, 1H, CH_{2-A Bn}), 4.51 (d, J = 11.2 Hz, 1H, CH_{2-B Bn}), 4.05 (dt, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H, 3-CH), 3.86–3.71 (m, 2H, 5-CH₂), 2.82 (qd, J = 7.1, 4.5 Hz, 1H, 2-CH), 1.87–1.70 (m, 2H, 4-CH₂), 1.20 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.06 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_{C} = 178.1 (1-COOH), 137.8 (*ipso*-C_{Bn}), 135.7 (4C, 4 x *o*-CH_{TBDPS}), 133.8 (*ipso*-C_{TBDPS}), 133.7 (*ipso*-C_{TBDPS}), 129.9 (*p*-CH_{TBDPS}), 129.8 (*p*-CH_{TBDPS}), 128.6 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 128.0 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 127.9 (5C, 4 x *m*-CH_{TBDPS}, *p*-CH_{Bn}), 77.4 (3-CH), 72.7 (CH_{2 Bn}), 60.3 (5-CH₂), 42.6 (2-CH), 34.4 (4-CH₂), 27.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 19.3 (SiC(CH₃)₃), 11.9 (2-CH₃).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3070, 2931, 2858, 1704, 1461, 1427, 1235, 1107, 1091, 1028, 939, 823, 735, 699, 613, 504, 489.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{SiNa}^+$: 499.2275 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; m/z gefunden: 499.2270.

(2*S*,3*R*)-3-(Benzyloxy)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpentansäuremethylester (**165a**)



Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von Xu und Ye *et al.* hergestellt.^[296]

Mel (16.3 μL , 262 μmol , 2.50 Äq.) und NaHCO_3 (44.1 mg, 524 μmol , 5.00 Äq.) wurden bei 0 °C zu einer Lösung der Pentansäure **164a** (50.0 mg, 105 μmol , 1.00 Äq.) in DMF (0.50 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und nach 20 h mit EtOAc (4 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde mit H_2O (10 mL), NH_4Cl -Lösung (ges., aq., 10 mL) und *brine* (10 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (*c*Hex/EtOAc, 6:1) gereinigt. Der Methylester **165a** (37.5 mg, 76.4 μmol , 73%) wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 37.5 mg (76.4 μmol , 73%).

R_f -Wert: 0.59 (*c*Hex/EtOAc, 3:1).

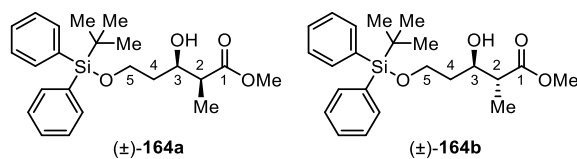
$[\alpha]_D^{23}$ = +20.4 (*c* 0.98, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, ppm): δ_{H} = 7.69–7.62 (m, 4H, CH_{arom}), 7.46–7.22 (m, 11H, CH_{arom}), 4.53 (d, J = 11.3 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-A Bn}}$), 4.46 (d, J = 11.3 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-B Bn}}$), 4.04 (ddd, J = 7.0, 5.8, 4.9 Hz, 1H, 3-CH), 3.85–3.69 (m, 2H, 5- CH_2), 3.66 (s, 3H, 1-COOCH₃), 2.73 (qd, J = 7.1, 4.9 Hz, 1H, 2-CH), 1.84–1.75 (m, 2H, 4- CH_2), 1.20 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.06 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, ppm): δ_{C} = 175.4 (1-COOCH₃), 138.6 (*ipso*-C_{Bn}), 135.7 (4C, 4 x *o*-CH_{TBDPS}), 133.9 (*ipso*-C_{TBDPS}), 133.8 (*ipso*-C_{TBDPS}), 129.8 (2C, 2 x *p*-CH_{TBDPS}), 128.4 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 127.9 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 127.8 (4C, 4 x *m*-CH_{TBDPS}), 127.7 (*p*-CH_{Bn}), 77.3 (3-CH), 72.5 (CH_{2 Bn}), 60.5 (5-CH₂), 51.8 (1-COOCH₃), 43.4 (2-CH), 35.3 (4-CH₂), 27.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 19.3 (SiC(CH₃)₃), 11.9 (2-CH₃).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3070, 2931, 2858, 1737, 1472, 1457, 1428, 1257, 1197, 1111, 823, 737, 702, 614, 505.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SiNa}^+$: 513.2431 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; m/z gefunden: 513.2440.

(±)-5-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-3-hydroxy-2-methylpentansäuremethylester (164a & 164b)

Die Aldolreaktion wurde auf Basis einer Vorschrift von *Jarvo und Hong et al.* durchgeführt.^[297]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde Methylpropionat **166** (222 μ L, 2.29 mmol, 1.80 Äq.) zu einer Lösung von LDA (1M in THF/Hexane, 2.16 mL, 2.16 mmol, 1.70 Äq.) bei -78 °C gegeben und für 1.75 h gerührt. Anschließend wurde der Aldehyd **161** (397 mg, 1.27 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (2 mL) langsam zugetropft und für weitere 2.25 h gerührt. Im Anschluss an die Zugabe von NH_4Cl -Lösung (sat., aq., 20 mL) und Extraktion mit EtOAc (3 x 30 mL) wurden die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 3:1) gereinigt, sodass die Diastereomerenmischung der β -Hydroxyester **164a** und **164b** (0.29 g, 0.72 mmol, 57%) als gelblicher Feststoff erhalten wurde.

Ausbeute: 0.29 g (0.72 mmol, 57%).

R_f-Wert: 0.38 (cHex/EtOAc, 3:1).

Schmelzbereich: 42–44 °C (EtOAc).

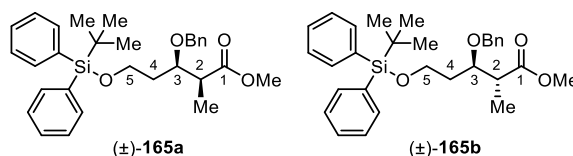
¹H-NMR, COSY (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, ppm): δ_{H} = 7.71–7.62 (m, 4H, CH_{arom}), 7.48–7.35 (m, 6H, CH_{arom}), 4.19–4.11 (m, 1H, 3- CH_{anti}), 4.06–3.98 (m, 1H, 3- CH_{syn}), 3.94–3.78 (m, 2H, 5- CH_2), 3.71 (s, 3H, 1- $\text{COOCH}_3_{\text{syn}}$), 3.70 (s, 3H, 1- $\text{COOCH}_3_{\text{anti}}$), 3.38 (s_{br}, 1H, OH_{syn}), 3.35 (s_{br}, 1H, OH_{anti}), 2.66–2.52 (m, 1H, 2- CH), 1.81–1.58 (m, 2H, 4- CH_2), 1.23 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 2- $\text{CH}_3_{\text{anti}}$), 1.18 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 2- CH_3_{syn}), 1.05 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, ppm): δ_{C} = 176.1 (1- $\text{COOCH}_3_{\text{syn}}$), 176.0 (1- $\text{COOCH}_3_{\text{anti}}$), 135.7 (4C, 4 x $o\text{-CH}_{\text{TBDPS syn}}$), 135.7 (4C, 4 x $o\text{-CH}_{\text{TBDPS anti}}$), 133.3 (*ipso*- $\text{C}_{\text{TBDPS syn}}$), 133.2 (*ipso*- $\text{C}_{\text{TBDPS anti}}$), 133.2 (*ipso*- $\text{C}_{\text{TBDPS syn}}$), 133.1 (*ipso*- $\text{C}_{\text{TBDPS anti}}$), 129.9 (2C, 2 x $p\text{-CH}_{\text{TBDPS}}$), 127.9 (4C, 4 x $m\text{-CH}_{\text{TBDPS}}$), 72.8 (3- CH_{syn}), 71.7 (3- CH_{anti}), 62.9 (5- $\text{CH}_2_{\text{anti}}$), 62.7 (5- CH_2_{syn}), 51.9 (1- $\text{COOCH}_3_{\text{anti}}$), 51.8 (1- $\text{COOCH}_3_{\text{syn}}$), 45.7 (2- CH_{syn}), 45.2 (2- CH_{anti}), 36.0 (4- $\text{CH}_2_{\text{anti}}$), 35.9 (4- CH_2_{syn}), 26.9 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 13.8 (2- CH_3_{syn}), 11.9 (2- $\text{CH}_3_{\text{anti}}$).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3508, 3071, 2953, 2932, 2858, 1736, 1461, 1428, 1257, 1197, 1172, 1110, 823, 738, 703, 614, 505.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{SiNa}^+$: 423.1962 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; m/z gefunden: 423.1970.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[412]

(±)-3-(Benzyloxy)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpentansäuremethylester (165a & 165b)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Guindon et al.* synthetisiert.^[293]

Die hier gezeigte Benzyl-Blockierung der Alkohole **164a** und **164b** erfolgte in analoger Weise zur Synthese des Oxazolidin-2-ons **158**. Zu einer eisgekühlten Lösung der sekundären Alkohole **164a** und **164b** (289 mg, 721 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cHex}$ (6.9 mL, 1:2) wurden unter Schutzgasatmosphäre Benzyl-2,2,2-Trichloracetimidat (205 μL , 1.08 mmol, 1.50 Äq.) und katalytische Mengen TfOH (6.46 μL , 72.1 μmol , 0.10 Äq.) hinzugegeben. Innerhalb von 2 h wurde die Reaktion langsam erwärmt, wobei das Kältebad eine maximale Temperatur von 12 °C erreichte. Die erneute Zugabe von TfOH (6.46 μL , 72.1 μmol , 0.10 Äq.) erfolgte analog zur ersten Zugabe bei 0 °C, gefolgt von dem anschließenden Erwärmen auf maximal 12 °C innerhalb von 2 h (dieser Zyklus wurde zwei weitere zweimal wiederholt, viermal in Summe). Nach der vollständigen Umsetzung des Startmaterials, detektiert durch HPLC-MS, wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (ges., aq., 20 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde in Diethylether (100 mL) aufgenommen und mit Diethylether extrahiert (3 x 30 mL). Die vereinten organischen Phasen wurden mit NaHCO_3 -Lösung (ges., aq., 10 mL) und *brine* (10 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 10:1) lieferte die Benzylether **165a** und **165b** (0.25 g, 0.50 mmol, 69%) als farbloses Öl.

Ausbeute: 0.25 g (0.50 mmol, 69%).

R_f-Wert: 0.59 (cHex/EtOAc, 3:1).

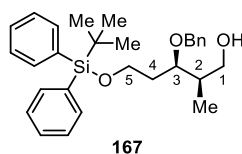
¹H-NMR, COSY (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.69\text{--}7.61$ (m, 4H, CH_{arom}), $7.46\text{--}7.20$ (m, 11H, CH_{arom}), 4.53 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-A Bn syn}}$), 4.50 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-A Bn anti}}$), 4.46 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-B Bn syn}}$), 4.45 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-B Bn anti}}$), 4.07–3.95 (m, 1H, 3-CH), 3.87–3.69 (m, 2H, 5- CH_2), 3.66 (s, 3H, 1- $\text{COOCH}_3\text{ syn}$), 3.65 (s, 3H, 1- $\text{COOCH}_3\text{ anti}$), 2.85 (pseudo-q, $J = 7.0$ Hz, 1H, 2- CH_{anti}), 2.72 (qd, $J = 7.1, 4.9$ Hz, 1H, 2- CH_{syn}), 1.84–1.65 (m, 2H, 4- CH_2), 1.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2- $\text{CH}_3\text{ syn}$), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 2- $\text{CH}_3\text{ anti}$), 1.05 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, ppm): $\delta_{\text{C}} = 175.4$ (1- COOCH_3), 138.6 (*ipso*- $\text{C}_{\text{Bn syn}}$), 138.6 (*ipso*- $\text{C}_{\text{Bn anti}}$), 135.7 (4C, 4 x *o*- CH_{TBDPS}), 133.9 (*ipso*- C_{TBDPS}), 133.9 (*ipso*- C_{TBDPS}), 129.8 (2C, 2 x *p*- CH_{TBDPS}), 128.4 (2C, 2 x *m*- CH_{Bn}), 127.9 (2C, 2 x *o*- CH_{Bn}), 127.8 (4C, 4 x *m*- CH_{TBDPS}), 127.7 (*p*- CH_{Bn}), 77.6 (3- CH_{anti}), 77.3 (3- CH_{syn}), 72.5 ($\text{CH}_2\text{ Bn syn}$), 72.4 ($\text{CH}_2\text{ Bn anti}$), 60.5 (5- $\text{CH}_2\text{ syn}$), 60.1 (5- $\text{CH}_2\text{ anti}$), 51.8 (1- $\text{COOCH}_3\text{ anti}$), 51.8 (1- $\text{COOCH}_3\text{ syn}$), 43.4 (2- CH_{syn}), 43.3 (2- CH_{anti}), 35.3 (4- $\text{CH}_2\text{ syn}$), 34.1 (4- $\text{CH}_2\text{ anti}$), 27.0 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 12.1 (2- $\text{CH}_3\text{ anti}$), 11.9 (2- $\text{CH}_3\text{ syn}$).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3070, 2951, 2932, 2858, 1736, 1471, 1456, 1428, 1257, 1197, 1174, 1107, 1091, 1065, 823, 736, 700, 613, 504, 490$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{SiNa}^+$: 513.2431 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; m/z gefunden: 513.2440.

(2*R*,3*R*)-3-(Benzyloxy)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpentan-1-ol (**167**)



Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Williams et al.* hergestellt.^[291]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde MeOH (0.1 mL) zu einer Lösung des Oxazolidin-2-ons **158** (504 mg, 0.79 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (6.0 mL) gegeben und die Lösung auf 0 °C gekühlt. LiBH₄ (36.3 mg, 1.59 mmol, 2.00 Äq.) wurde portionsweise hinzugefügt und die Reaktionsmischung bei 0 °C für 1.5 h gerührt. Nach der wiederholten Zugabe von LiBH₄ (18.2 mg, 0.79 mmol, 1.00 Äq.) wurde die Reaktion innerhalb von 1.5 h auf Raumtemperatur erwärmt und durch Zugabe von Seignettensalz-Lösung (sat., aq., 30 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 6:1) lieferte den primären Alkohol **167** (243 mg, 0.53 mmol, 66%) als farbloses Öl.

Ausbeute: 243 mg (0.53 mmol, 66%).

R_f-Wert: 0.27 (cHex/EtOAc, 3:1).

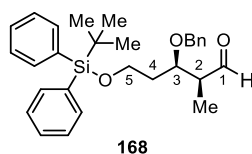
[α]_D²³ = +7.7 (c 0.99, CHCl₃).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_H = 7.64–7.56 (m, 4H, CH_{arom}), 7.50–7.36 (m, 6H, CH_{arom}), 7.32–7.18 (m, 5H, CH_{arom}), 4.47 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH_{2-A} Bn), 4.43 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, OH), 4.41 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH_{2-B} Bn), 3.75–3.64 (m, 3H, 3-CH, 5-CH₂), 3.44 (ddd, *J* = 10.3, 6.2, 5.1 Hz, 1H, 1-CH_{2-A}), 3.27 (ddd, *J* = 10.3, 6.8, 5.1 Hz, 1H, 1-CH_{2-B}), 1.80–1.66 (m, 3H, 4-CH₂, 2-CH), 0.99 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 2-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_C = 139.1 (*ipso*-C_{Bn}), 135.0 (4C, 4 x *o*-CH_{TBDPS}), 133.2 (*ipso*-C_{TBDPS}), 133.2 (*ipso*-C_{TBDPS}), 129.8 (2C, 2 x *p*-CH_{TBDPS}), 128.1 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 127.9 (4C, 4 x *m*-CH_{TBDPS}), 127.3 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 127.2 (*p*-CH_{Bn}), 76.3 (3-CH), 71.3 (CH₂ Bn), 63.1 (1-CH₂), 60.7 (5-CH₂), 38.9 (2-CH), 34.1 (4-CH₂), 26.7 (3C, SiC(CH₃)₃), 18.7 (SiC(CH₃)₃), 11.9 (2-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3422, 3070, 2958, 2931, 2857, 1472, 1428, 1110, 1089, 823, 736, 701, 614, 505.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₉H₃₈O₃SiNa⁺: 485.2482 [M+Na]⁺; *m/z* gefunden: 485.2477.

(2*S*,3*R*)-3-(Benzyloxy)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpentanal (**168**)

Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Pannecoucke et al.* hergestellt.^[289]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde der primäre Alkohol **167** (151 mg, 326 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem MeCN (6.50 mL) gelöst, IBX (229 mg, 816 μmol , 2.50 Äq.) hinzugefügt und die Suspension über aktiviertem 3 Å Molsieb (0.15 g) gerührt. Nach 4 h wurde das Lösungsmittel bei Raumtemperatur unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc (30 mL) suspendiert und über *Celite*[®] filtriert. Nach dem Entfernen des organischen Lösungsmittels konnte der Aldehyd **168** (143 mg, 309 μmol , 95%) als gelbes Öl isoliert werden, welches ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wurde.

Ausbeute: 143 mg (309 μmol , 95%).

R_f-Wert: 0.58 (cHex/EtOAc, 3:1).

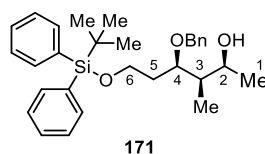
[α]_D²³ = +32.0 (c 0.99, CHCl₃).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_{H} = 9.73 (m, 1H, 1-CHO), 7.68–7.62 (m, 4H, CH_{arom}), 7.45–7.34 (m, 6H, CH_{arom}), 7.33–7.22 (m, 5H, CH_{arom}), 4.50 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH_{2-A} Bn), 4.48 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH_{2-B} Bn), 4.13 (ddd, J = 7.9, 5.4, 3.6 Hz, 1H, 3-CH), 3.85–3.79 (m, 1H, 5-CH_{2-A}), 3.76–3.71 (m, 1H, 5-CH_{2-B}), 2.61–2.54 (m, 1H, 2-CH), 1.89–1.82 (m, 1H, 4-CH_{2-A}), 1.80–1.73 (m, 1H, 4-CH_{2-B}), 1.10 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.06 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_{C} = 204.8 (1-CHO), 138.3 (*ipso*-C_{Bn}), 135.7 (2C, 2 x *o*-CH_{TBDPS}), 135.7 (2C, 2 x *o*-CH_{TBDPS}), 133.7 (*ipso*-C_{TBDPS}), 133.7 (*ipso*-C_{TBDPS}), 129.9 (*p*-CH_{TBDPS}), 129.9 (*p*-CH_{TBDPS}), 128.5 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 127.9 (4C, 4 x *m*-CH_{TBDPS}), 127.8 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 127.8 (*p*-CH_{Bn}), 75.6 (3-CH), 72.1 (CH₂ Bn), 60.5 (5-CH₂), 49.9 (2-CH), 34.6 (4-CH₂), 27.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 19.3 (SiC(CH₃)₃), 8.3 (2-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3070, 2955, 2931, 2857, 1724, 1472, 1428, 1107, 1088, 1065, 938, 823, 736, 700, 614, 504.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₉H₃₆O₃SiNa⁺: 483.2326 [M+Na]⁺; m/z gefunden: 483.2323.

(2*S*,3*R*,4*R*)-4-(Benzyloxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylhexan-2-ol (**171**)

In Anlehnung an eine modifizierte Vorschrift von *Dalby et al.* synthetisiert.^[413]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde zu einer gekühlten Lösung des Aldehyds **168** (205 mg, 445 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem THF (5 mL) tropfenweise MeMgBr (3M in Diethylether, 297 μL , 890 μmol , 2.00 Äq.) innerhalb von 5 min bei -78°C gegeben und die Reaktionsmischung für 1.5 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (ges., aq., 10 mL) beendet, THF unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 30 mL) extrahiert, getrocknet (MgSO_4) und filtriert. Das Lösungsmittel der vereinten organischen Phasen wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde als Mischung (70:30) der diastereomeren Alkohole **157** and **171** erhalten. Diese konnten mit Hilfe säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 13:1) getrennt werden, sodass das 1,3-*syn*-Diol **171** (80.5 mg, 169 μmol , 38%) und das 1,3-*anti*-Diol **157** (35.3 mg, 74.0 μmol , 17%) als farblose Öle erhalten wurden.

Ausbeute: 80.5 mg (169 μmol , 38%).

R_f -Wert: 0.35 (cHex/EtOAc, 3:1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -22.0$ (c 1.02, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, DMSO-d_6 , ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.64\text{--}7.58$ (m, 4H, CH_{arom}), $7.50\text{--}7.36$ (m, 6H, CH_{arom}), $7.33\text{--}7.19$ (m, 5H, CH_{arom}), 4.41 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-A Bn}}$), 4.38 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-B Bn}}$), 4.24 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, OH), 3.77–3.55 (m, 4H, 4-CH, 6- CH_2 , 2-CH), 1.88–1.74 (m, 2H, 5- CH_2), 1.51 (dq, $J = 9.8$, 6.9, 5.0 Hz, 1H, 3-CH), 1.03 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 1- CH_3), 0.99 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 3- CH_3).

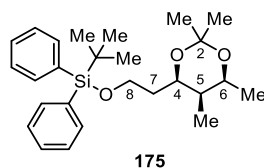
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d_6 , ppm): $\delta_{\text{C}} = 139.0$ (*ipso*- C_{Bn}), 135.0 (4C, 4 x *o*- CH_{TBDPS}), 133.2 (*ipso*- C_{TBDPS}), 133.2 (*ipso*- C_{TBDPS}), 129.8 (2C, 2 x *p*- CH_{TBDPS}), 128.1 (2C, 2 x *m*- CH_{Bn}), 127.9 (4C, 4 x *m*- CH_{TBDPS}), 127.4 (2C, 2 x *o*- CH_{Bn}), 127.2 (*p*- CH_{Bn}), 77.5 (4-CH), 70.6 (CH_2_{Bn}), 66.4 (2-CH), 60.6 (6- CH_2), 42.5 (3-CH), 33.8 (5- CH_2), 26.6 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 22.0 (1- CH_3), 18.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 9.9 (3- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3444, 3070, 2690, 2931, 2857, 1471, 1455, 1428, 1390, 1360, 1110, 1088, 1066, 1058, 1008, 940, 902, 823, 737, 701, 614, 543, 505, 490$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{SiNa}^+$: 499.2639 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; m/z gefunden: 499.2638.

Die analytischen Daten des 1,3-*syn*-Diols **171** werden hier beschrieben, wohingegen die analytischen Daten des 1,3-*anti*-Diols **157** in der Stufe der L-Selektid® Reduktion beschrieben werden.

tert-Butyldiphenyl(2-((4*R*,5*R*,6*S*)-2,2,5,6-tetramethyl-1,3-dioxan-4-yl)ethoxy)silan (**175**)



Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Frejd et al.* hergestellt.^[309]

Der sekundäre Alkohol **171** (22.9 mg, 48.0 μmol , 1.00 Äq.) wurde in entgastem EtOH (1 mL) gelöst, gefolgt von der Zugabe von 10% Pd/C (7.67 mg, 7.21 μmol , 0.15 Äq.). Die Suspension wurde bei Raumtemperatur unter H_2 -Atmosphäre (10 bar) gerührt, bis ein vollständiger Umsatz (20 h) des Startmaterials **171** mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie beobachtet wurde. Die Reaktionsmischung wurde über Celite® filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das resultierende Diol wurde in 2,2-Dimethoxypropan (1 mL) aufgenommen und mit Camphersulfonsäure (1.12 mg, 4.80 mmol, 0.10 Äq.) versetzt. Nach 1.5 h wurde die Reaktionsmischung mit EtOAc (5 mL) verdünnt, mit NaHCO_3 -Lösung (sat., aq., 5 mL) und *brine* (5 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde mit Hilfe von präparativer HPLC (VWR *C*₁₈-PPF, isokratisch 75% MeCN in H_2O , 20 min) gereinigt. Das Acetonid **175** des *cis*-1,3-Diols (10.0 mg, 25.9 μmol , 54%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute: 10.0 mg (25.9 μmol , 54%).

R_F-Wert: 0.67 (cHex/EtOAc, 3:1).

t_R-Wert (HPLC): 18.2 min (VWR *C*₁₈-PPF, isokratisch 75% MeCN in H_2O).

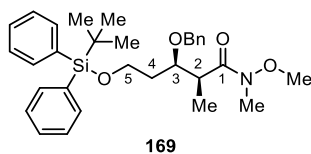
¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ_{H} = 7.63–7.58 (m, 4H, *CH*_{arom}), 7.49–7.40 (m, 6H, *CH*_{arom}), 4.13 (ddd, *J* = 8.3, 4.8, 2.2 Hz, 1H, 4-*CH*), 4.03 (qd, *J* = 6.3, 2.2 Hz, 1H, 6-*CH*), 3.72 (ddd, *J* = 10.1, 8.2, 5.3 Hz, 1H, 8-*CH*_{2-A}), 3.64 (pseudo-dt, *J* = 10.1, 5.5 Hz, 1H, 8-*CH*_{2-B}), 1.66–1.52 (m, 2H, 7-*CH*₂), 1.33 (s, 3H, 2-*CH*_{3-ax}), 1.22 (s, 3H, 2-*CH*_{3-äq.}), 1.19 (pseudo-qt, *J* = 6.9, 2.2 Hz, 1H, 5-*CH*), 0.99 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 6-*CH*₃), 0.98 (s, 9H, C(*CH*₃)₃), 0.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 5-*CH*₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ_{C} = 135.1 (4C, 4 x *o*-*CH*_{TBDPS}), 133.2 (2C, 2 x *ipso*-*C*_{TBDPS}), 129.9 (2C, 2 x *p*-*CH*_{TBDPS}), 128.0 (2C, 2 x *m*-*CH*_{TBDPS}), 127.9 (2C, 2 x *m*-*CH*_{TBDPS}), 98.2 (2-*C*_q), 69.0 (4-*CH*), 68.3 (6-*CH*), 59.9 (8-*CH*₂), 35.4 (7-*CH*₂), 35.2 (5-*CH*), 30.0 (2-*CH*_{3-äq.}), 26.7 (3C, SiC(*CH*₃)₃), 19.7 (2-*CH*_{3-ax}), 18.8 (SiC(*CH*₃)₃), 18.7 (6-*CH*₃), 4.6 (5-*CH*₃).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3071, 2958, 2932, 2887, 2858, 1472, 1460, 1428, 1378, 1265, 1198, 1178, 1111, 1019, 961, 823, 702, 614, 505.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SiNa}^+$: 449.2482 [M+Na]⁺; *m/z* gefunden: 449.2477.

(2*S*,3*R*)-3-(Benzyloxy)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-*N*-methoxy-*N*,2-dimethylpentanamid (**169**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Marco et al.* synthetisiert.^[307]

Die Carbonsäure **164a** (1.35 g, 2.83 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem CH₂Cl₂ (57 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und 1,1'-Carbonyldiimidazol (0.62 g, 3.68 mmol, 1.30 Äq.) hinzugegeben. Nach 30 min bei 0 °C wurden nacheinander *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (0.71 g, 7.08 mmol, 2.50 Äq.) und 4-(Dimethylamino)pyridin (34.6 mg, 0.28 mmol, 0.10 Äq.) hinzugegeben und die Reaktion über Nacht (20 h) bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von CH₂Cl₂ (50 mL) wurde die Reaktionslösung mit H₂O (40 mL) gewaschen, die organische Phase getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nachfolgende Reinigung mit Hilfe der Säulenchromatographie an Kieselgel (cHex/EtOAc, 3:1) lieferte das *Weinreb*-Amid **169** (1.27 g, 2.43 mmol, 86%) als farbloses Öl.

Ausbeute: 1.27 g (2.43 mmol, 86%).

R_f-Wert: 0.23 (cHex/EtOAc, 3:1).

[α]_D²³ = +11.9 (c 0.94, CHCl₃).

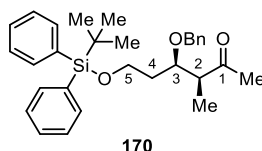
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_H = 7.70–7.60 (m, 4H, CH_{arom}), 7.45–7.21 (m, 11H, CH_{arom}), 4.56 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH_{2-A Bn}), 4.49 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH_{2-B Bn}), 3.92–3.71 (m, 3H, 3-CH, 5-CH₂), 3.59 (s, 3H, NOCH₃), 3.16 (s, 3H, NCH₃), 3.16–3.03 (m, 1H, 2-CH), 1.95–1.83 (m, 1H, 4-CH_{2-A}), 1.81–1.70 (m, 1H, 4-CH_{2-B}), 1.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_C = 176.2 (1-CON), 138.6 (*ipso*-C_{Bn}), 135.8 (2C, 2 x *o*-CH_{TBDPS}), 135.7 (2C, 2 x *o*-CH_{TBDPS}), 134.1 (*ipso*-C_{TBDPS}), 134.0 (*ipso*-C_{TBDPS}), 129.7 (2C, 2 x *p*-CH_{TBDPS}), 128.5 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 128.1 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 127.8 (2C, 2 x *m*-CH_{TBDPS}), 127.7 (2C, 2 x *m*-CH_{TBDPS}), 127.7 (*p*-CH_{Bn}), 78.1 (3-CH), 73.3 (CH_{2 Bn}), 61.5 (NOCH₃), 60.7 (5-CH₂), 40.2 (2-CH), 36.3 (4-CH₂), 32.3 (NCH₃), 27.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 19.3 (SiC(CH₃)₃), 14.1 (2-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3070, 2932, 2857, 1659, 1470, 1427, 1384, 1108, 1027, 996, 938, 822, 737, 700, 614, 505.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₁H₄₁NO₄SiNa⁺: 542.2697 [M+Na]⁺; *m/z* gefunden: 542.2687.

(3*S*,4*R*)-4-(Benzyloxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylhexan-2-on (**170**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Marco et al.* synthetisiert.^[307]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde zu einer gekühlten Lösung des *Weinreb*-Amids **169** (2.65 g, 5.09 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (63 mL) tropfenweise MeMgBr (3M in Diethylether, 6.62 mL, 19.9 mmol, 3.90 Äq.) innerhalb von 5 min bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gegeben. Nach 40 min bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde der Kolbeninhalt für 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (ges., aq., 50 mL) beendet wurde. Der Rückstand wurde in H_2O (50 mL) und Diethylether (50 mL) aufgenommen, mit Diethylether extrahiert (3 x 100 mL), getrocknet (MgSO_4) und filtriert. Das Lösungsmittel der vereinten organischen Phasen wurde unter vermindertem Druck entfernt und die anschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 10:1) resultierte im Keton **170** (2.33 g, 4.91 mmol, 96%) als farbloses Öl.

Ausbeute: 2.33 g (4.91 mmol, 96%).

R_f-Wert: 0.53 (cHex/EtOAc, 3:1).

[α]_D²³ = +36.8 (c 1.01, CHCl_3).

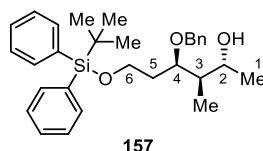
¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ_{H} = 7.64–7.55 (m, 4H, CH_{arom}), 7.50–7.36 (m, 6H, CH_{arom}), 7.33–7.17 (m, 5H, CH_{arom}), 4.51 (d, J = 11.6 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-A Bn}}$), 4.40 (d, J = 11.6 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-B Bn}}$), 3.92 (dt, J = 7.5, 4.4 Hz, 1H, 4-CH), 3.77–3.65 (m, 2H, 6- CH_2), 2.88 (qd, J = 7.0, 4.4 Hz, 1H, 3-CH), 2.09 (s, 3H, 1- CH_3), 1.73–1.58 (m, 2H, 5- CH_2), 0.99 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.96 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 3- CH_3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ_{C} = 210.1 (2-CO), 138.4 (*ipso*- C_{Bn}), 135.0 (4C, 4 x *o*- CH_{TBDPS}), 133.1 (*ipso*- C_{TBDPS}), 133.1 (*ipso*- C_{TBDPS}), 129.9 (2C, 2 x *p*- CH_{TBDPS}), 128.2 (2C, 2 x *m*- CH_{Bn}), 127.9 (4C, 4 x *m*- CH_{TBDPS}), 127.5 (2C, 2 x *o*- CH_{Bn}), 127.4 (*p*- CH_{Bn}), 76.3 (4-CH), 70.8 (CH_2_{Bn}), 60.3 (6- CH_2), 48.9 (3-CH), 34.1 (5- CH_2), 29.5 (1- CH_3), 26.6 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 11.0 (3- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3070, 2931, 2858, 1711, 1471, 1428, 1360, 1179, 1109, 1090, 938, 823, 737, 701, 614, 505.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SiNa}^+$: 497.2482 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; m/z gefunden: 497.2492.

(2*R*,3*R*,4*R*)-4-(Benzyloxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylhexan-2-ol (**157**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *McGarvey et al.* synthetisiert.^[308]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde zu einer gekühlten Lösung des Ketons **170** (1.17 g, 2.46 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (90 mL) tropfenweise L-Selektrid® (1M in THF, 6.15 mL, 6.15 mmol, 2.50 Äq.) innerhalb von 5 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gegeben und für 1.5 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach der Zugabe von NH_4Cl -Lösung (ges., aq., 30 mL) wurde die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 80 mL), getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde als Mischung (95:5) der diastereomeren Alkohole **157** and **171** erhalten. Diese konnten mit Hilfe säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 13:1) getrennt werden, sodass 1,3-*anti*-Diol **157** (0.91 g, 1.90 mmol, 77%) und 1,3-*syn*-Diol **171** (48.0 mg, 0.10 mmol, 4%) als farblose Öle erhalten wurden.

Ausbeute: 0.91 g (1.90 mmol, 77%).

R_f-Wert: 0.41 (cHex/EtOAc, 3:1).

[α]_D²³ = +15.5 (c 1.01, CHCl_3).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ_{H} = 7.65–7.57 (m, 4H, CH_{arom}), 7.50–7.36 (m, 6H, CH_{arom}), 7.33–7.18 (m, 5H, CH_{arom}), 4.51 (d, J = 11.6 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-A Bn}}$), 4.45 (d, J = 11.6 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-B Bn}}$), 4.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H, OH), 3.98 (ddd, J = 8.0, 5.4, 2.9 Hz, 1H, 4-CH), 3.75–3.64 (m, 2H, 6- CH_2), 3.63–3.53 (m, 1H, 2-CH), 1.84–1.72 (m, 1H, 5- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 1.71–1.59 (m, 1H, 5- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 1.48–1.38 (m, 1H, 3-CH), 1.05 (d, J = 6.2 Hz, 3H, 1- CH_3), 0.99 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.75 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 3- CH_3).

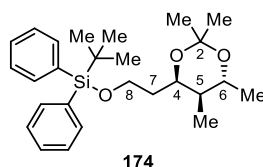
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ_{C} = 139.3 (*ipso*- C_{Bn}), 135.1 (4C, 4 x *o*- CH_{TBDPS}), 133.2 (*ipso*- C_{TBDPS}), 133.2 (*ipso*- C_{TBDPS}), 129.8 (2C, 2 x *p*- CH_{TBDPS}), 128.1 (2C, 2 x *m*- CH_{Bn}), 127.9 (4C, 4 x *m*- CH_{TBDPS}), 127.2 (2C, 2 x *o*- CH_{Bn}), 127.1 (*p*- CH_{Bn}), 75.6 (4-CH), 71.7 ($\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 67.2 (2-CH), 60.8 (6- CH_2), 44.2 (3-CH), 35.1 (5- CH_2), 26.7 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 21.5 (1- CH_3), 18.7 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 9.9 (3- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3477, 3070, 2960, 2930, 2883, 2858, 1471, 1455, 1428, 1389, 1360, 1110, 1086, 1028, 938, 823, 736, 701, 614, 505, 490.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{SiNa}^+$: 499.2639 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; m/z gefunden: 499.2639.

Die analytischen Daten des 1,3-*anti*-Diols **157** werden hier beschrieben, wohingegen die analytischen Daten des 1,3-*syn*-Diols **171** zuvor in der Stufe der Methyl-Grignard-Reduktion aufgeführt sind.

tert-Butyldiphenyl(2-((4*R*,5*R*,6*R*)-2,2,5,6-tetramethyl-1,3-dioxan-4-yl)ethoxy)silan (**174**)



Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Frejd et al.* hergestellt.^[309]

Der sekundäre Alkohol **157** (28.2 mg, 59.2 μmol , 1.00 Äq.) wurde in entgastem EtOH (1.2 mL) gelöst, gefolgt von der Zugabe von 10% Pd/C (9.44 mg, 8.87 μmol , 0.15 Äq.). Die Suspension wurde bei Raumtemperatur unter H_2 -Atmosphäre (10 bar) gerührt, bis ein vollständiger Umsatz (20 h) des Startmaterials **157** mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie beobachtet wurde. Die Reaktionsmischung wurde über Celite® filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das resultierende Diol wurde in 2,2-Dimethoxypropan (1 mL) aufgenommen und mit Camphersulfonsäure (1.37 mg, 5.92 μmol , 0.10 Äq.) versetzt. Nach 1.5 h wurde die Reaktionsmischung mit EtOAc (5 mL) verdünnt, mit NaHCO_3 -Lösung (sat., aq., 5 mL) und *brine* (5 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde mit Hilfe von präparativer HPLC (VWR C_{18} -PPF, isokratisch 75% MeCN in H_2O , 20 min) gereinigt. Das Acetonid **174** des *anti*-1,3-Diols (11.7 mg, 30.3 μmol , 51%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute: 11.7 mg (30.3 μmol , 51%).

R_f -Wert: 0.67 (cHex/EtOAc, 3:1).

t_R -Wert (HPLC): 18.8 min (VWR C_{18} -PPF, isokratisch 75% MeCN in H_2O).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ_{H} = 7.65–7.57 (m, 4H, CH_{arom}), 7.49–7.40 (m, 6H, CH_{arom}), 4.06 (ddd, J = 9.4, 5.2, 4.1 Hz, 1H, 4-CH), 3.71 (ddd, J = 10.1, 8.6, 5.2 Hz, 1H, 8- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 3.64 (ddd, J = 10.1, 6.0, 4.5 Hz, 1H, 8- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 3.34–3.29 (m, 1H, 6-CH), 1.62–1.43 (m, 3H, 7- CH_2 , 5-CH), 1.21 (s, 3H, 2- CH_3), 1.20 (s, 3H, 2- CH_3), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H, 6- CH_3), 0.98 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 5- CH_3).

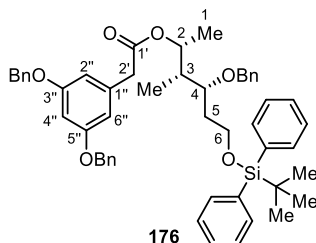
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ_{C} = 135.1 (4C, 4 x *o*- CH_{TBDPS}), 133.2 (*ipso*- C_{TBDPS}), 133.2 (*ipso*- C_{TBDPS}), 129.9 (2C, 2 x *p*- CH_{TBDPS}), 127.9 (4C, 4 x *m*- CH_{TBDPS}), 99.8 (2- C_{q}), 70.3 (6-CH), 64.6 (4-CH), 60.2 (8- CH_2), 41.1 (5-CH), 33.2 (7- CH_2), 26.7 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 24.8 (2- CH_3), 24.0 (2- CH_3), 20.2 (6- CH_3), 18.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 11.7 (5- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3071, 2959, 2932, 2888, 2858, 1472, 1461, 1428, 1379, 1230, 1220, 1180, 1148, 1111, 1073, 823, 737, 702, 614, 505.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{SiNa}^+$: 449.2482 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; m/z gefunden: 449.2475.

5.2.2 Vorschriften zu Kapitel 3.1.2

(2*R*,3*R*,4*R*)-4-(Benzyloxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylhexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**176**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al.* synthetisiert.^[190,195]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine Lösung aus *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (211 mg, 1.02 mmol, 1.20 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (4.3 mL) tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung aus Hexan-2-ol **157** (407 mg, 853 µmol, 1.00 Äq.), (3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)essigsäure (**72**, 303 mg, 870 µmol, 1.02 Äq.) und 4-(Dimethylamino)pyridin (20.8 mg, 171 µmol, 0.20 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (28 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde bei 0 °C für 3 h gerührt, bevor erneut *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (35.2 mg, 171 µmol, 0.20 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (0.7 mL) zugegeben wurde. Über Nacht (20 h) wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung (sat., aq., 20 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 25 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 15:1) gereinigt, sodass der Ester **176** (586 mg, 726 µmol, 85%) als farbloses Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 586 mg (726 µmol, 85%).

R_f-Wert: 0.52 (cHex/EtOAc, 10:1).

[α]_D¹⁹ = −9.3 (c 1.00, CHCl₃).

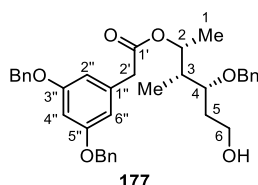
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_H = 7.71–7.64 (m, 4H, CH_{arom}), 7.46–7.18 (m, 21H, CH_{arom}), 6.57–6.48 (m, 3H, 2''-CH, 4''-CH, 6''-CH), 5.08–4.89 (m, 1H, 2-CH), 4.95 (s, 4H, 3''-CH₂Bn, 5''-CH₂Bn), 4.38 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, 4-CH_{2-A}Bn), 4.29 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, 4-CH_{2-B}Bn), 3.82–3.65 (m, 3H, 4-CH, 6-CH₂), 3.48 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, 2'-CH_{2-A}), 3.45 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, 2'-CH_{2-B}), 1.93–1.77 (m, 2H, 3-CH, 5-CH_{2-A}), 1.77–1.64 (m, 1H, 5-CH_{2-B}), 1.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 1-CH₃), 1.07 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 3-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_C = 170.8 (1'-COO), 160.1 (2C, 3''-, 5''-C), 139.0 (*ipso*-4-C_{Bn}), 136.9 (2C, *ipso*-3'', *ipso*-5''-C_{Bn}), 136.5 (*ipso*-1''-C), 135.7 (2C, 2 x *o*-CH_{TBDPS}), 135.7 (2C, 2 x *o*-CH_{TBDPS}), 133.9 (*ipso*-C_{TBDPS}), 133.8 (*ipso*-C_{TBDPS}), 129.8 (2C, 2 x *p*-CH_{TBDPS}), 128.7 (4C, 2 x *m*-3'', 2 x *m*-5''-CH_{Bn}), 128.4 (2C, 3''-, 5''-*p*-CH_{Bn}), 128.1 (2C, 2 x *m*-4-CH_{Bn}), 127.8 (2C, 2 x *m*-CH_{TBDPS}), 127.8 (2C, 2 x *m*-CH_{TBDPS}), 127.8 (2C, 2 x *o*-4-CH_{Bn}), 127.7 (4C, 2 x *o*-3'', 2 x *o*-5''-CH_{Bn}), 127.5 (*p*-4-CH_{Bn}), 108.5 (2C, 2''-, 6''-CH), 100.9 (4''-C), 75.8 (4-CH), 72.9 (2-CH), 72.4 (4-CH₂Bn), 70.1 (2C, 3''-, 5''-CH₂Bn), 61.0 (6-CH₂), 42.1 (2'-CH₂), 41.6 (3-CH), 34.9 (5-CH₂), 27.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 19.3 (SiC(CH₃)₃), 18.0 (1-CH₃), 9.9 (3-CH₃).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3068, 3032, 2931, 2858, 1728, 1594, 1497, 1454, 1428, 1378, 1291, 1250, 1160, 1111, 1084, 1062, 941, 824, 736, 700, 614, 505.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{52}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{SiNa}^+$: 829.3895 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; m/z gefunden: 829.3883.

(2*R*,3*R*,4*R*)-4-(Benzyloxy)-6-hydroxy-3-methylhexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**177**)



Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Rao et al.* hergestellt.^[311]

Der Silylether **176** (550 mg, 681 μmol , 1.00 Äq.) wurde in trockenem THF (5 mL) gelöst und TBAF (1 M in THF, 886 μL , 886 μmol , 1.30 Äq.) tropfenweise bei 0 °C hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht (20 h) bei Raumtemperatur gerührt, bevor NH_4Cl -Lösung (sat., aq., 30 mL) zugegeben wurde. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 3:1) wurde der primäre Alkohol **177** (347 mg, 609 μmol , 89%) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 347 mg (609 μmol , 89%).

R_f -Wert: 0.09 (cHex/EtOAc, 3:1).

$[\alpha]_D^{19}$ = -28.3 (c 1.00, CHCl_3).

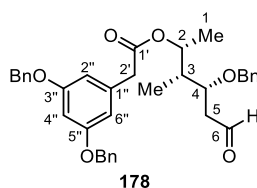
$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ_{H} = 7.43–7.17 (m, 15H, CH_{arom}), 6.59–6.50 (m, 3H, 2''-CH, 4''-CH, 6''-CH), 5.01 (s, 4H, 3''- CH_2Bn , 5''- CH_2Bn), 4.82 (dq, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H, 2-CH), 4.46 (t, J = 5.0 Hz, 1H, 6-OH), 4.33 (d, J = 11.3 Hz, 1H, 4- $\text{CH}_2\text{-ABn}$), 4.11 (d, J = 11.3 Hz, 1H, 4- $\text{CH}_2\text{-BBn}$), 3.59–3.49 (m, 3H, 4-CH, 2'- CH_2), 3.48–3.39 (m, 2H, 6- CH_2), 1.80–1.68 (m, 2H, 3-CH, 5- $\text{CH}_2\text{-A}$), 1.60–1.50 (m, 1H, 5- $\text{CH}_2\text{-B}$), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3H, 1- CH_3), 0.82 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 3- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ_{C} = 170.3 (1'-COO), 159.5 (2C, 3''-, 5''-C), 139.0 (*ipso*-4- C_{Bn}), 136.9 (2C, *ipso*-3'', *ipso*-5''- C_{Bn}), 136.6 (*ipso*-1''-C), 128.4 (4C, 2 x *m*-3'', 2 x *m*-5''- CH_{Bn}), 128.1 (2C, 2 x *m*-4- CH_{Bn}), 127.8 (2C, 3''-, 5''-*p*- CH_{Bn}), 127.7 (4C, 2 x *o*-3'', 2 x *o*-5''- CH_{Bn}), 127.3 (2C, 2 x *o*-4- CH_{Bn}), 127.2 (*p*-4- CH_{Bn}), 108.4 (2C, 2''-, 6''-CH), 100.2 (4''-C), 75.5 (4-CH), 71.9 (2-CH), 71.3 (4- CH_2Bn), 69.3 (2C, 3''-, 5''- CH_2Bn), 57.9 (6- CH_2), 41.1 (2'- CH_2), 41.0 (3-CH), 34.8 (5- CH_2), 17.8 (1- CH_3), 9.5 (3- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3499, 2979, 2933, 2878, 1724, 1569, 1497, 1452, 1378, 1346, 1290, 1250, 1214, 1156, 1057, 950, 834, 737, 670.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Na}^+$: 591.2717 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; m/z gefunden: 591.2719.

(2*R*,3*R*,4*R*)-4-(Benzyloxy)-3-methyl-6-oxohexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**178**)



Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Pannecoucke et al.* hergestellt.^[289]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde der primäre Alkohol **177** (347 mg, 610 μ mol, 1.00 Äq.) in trockenem MeCN (16 mL) gelöst, IBX (427 mg, 1.53 mmol, 2.50 Äq.) zugegeben und die Suspension über aktiviertem 3 Å Molsieb (0.25 g) gerührt. Nach 2 h erfolgte die nochmalige Zugabe von IBX (34.2 mg, 122 μ mol, 0.20 Äq.), bevor nach 4 h Reaktionszeit das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Der Rückstand wurde in EtOAc (50 mL) suspendiert und über *Celite*[®] filtriert. Nach dem Entfernen des organischen Lösungsmittels konnte der Aldehyd **178** (326 mg, 575 μ mol, 94%) als gelb-grünliches Öl isoliert werden.

Ausbeute: 326 mg (575 μ mol, 94%).

R_f-Wert: 0.65 (cHex/EtOAc, 3:1).

[α]_D²² = -32.2 (c 1.01, CHCl₃).

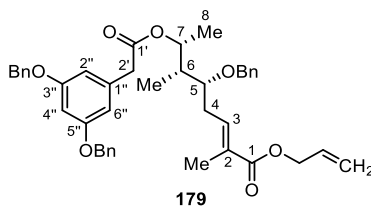
¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_{H} = 9.65 (pseudo-t, J = 2.0 Hz, 1H, 6-CHO), 7.44–7.14 (m, 15H, CH_{arom}), 6.61–6.49 (m, 3H, 2''-CH, 4''-CH, 6''-CH), 5.01 (s, 4H, 3''-CH_{2-Bn}, 5''-CH_{2-Bn}), 4.81 (dq, J = 8.6, 6.3 Hz, 1H, 2-CH), 4.30 (d, J = 11.2 Hz, 1H, 4-CH_{2-A-Bn}), 4.09 (d, J = 11.2 Hz, 1H, 4-CH_{2-B-Bn}), 4.02 (ddd, J = 6.9, 5.6, 2.7 Hz, 1H, 4-CH), 3.58 (d, J = 17.4 Hz, 1H, 2'-CH_{2-A}), 3.54 (d, J = 17.4 Hz, 1H, 2'-CH_{2-B}), 2.72 (ddd, J = 16.6, 6.9, 2.5 Hz, 1H, 5-CH_{2-A}), 2.59 (ddd, J = 16.6, 5.6, 1.7 Hz, 1H, 5-CH_{2-B}), 1.83–1.71 (m, 1H, 3-CH), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H, 1-CH₃), 0.83 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 3-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_{C} = 202.1 (6-CHO), 170.2 (1'-COO), 159.5 (2C, 3''-, 5''-C), 138.4 (*ipso*-4-C_{Bn}), 136.9 (2C, *ipso*-3'', *ipso*-5''-C_{Bn}), 136.6 (*ipso*-1''-C), 128.4 (4C, 2 x *m*-3'', 2 x *m*-5''-CH_{Bn}), 128.2 (2C, 2 x *m*-4-CH_{Bn}), 127.9 (2C, 3''-, 5''-*p*-CH_{Bn}), 127.7 (4C, 2 x *o*-3'', 2 x *o*-5''-CH_{Bn}), 127.4 (2C, 2 x *o*-4-CH_{Bn}), 127.4 (*p*-4-CH_{Bn}), 108.4 (2C, 2''-, 6''-CH), 100.2 (4''-C), 72.9 (4-CH), 71.7 (2-CH), 71.2 (4-CH_{2-Bn}), 69.3 (2C, 3''-, 5''-CH_{2-Bn}), 46.2 (5-CH₂), 41.6 (3-CH), 41.1 (2'-CH₂), 17.9 (1-CH₃), 9.6 (3-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3033, 2981, 2940, 2877, 2728, 1723, 1594, 1497, 1453, 1378, 1291, 1250, 1160, 1060, 1029, 953, 834, 738, 698.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₃₆H₄₀O₆Na⁺: 589.2560 [M+Na]⁺; m/z gefunden: 589.2560.

(5*R*,6*R*,7*R*,*E*)-5-(Benzyloxy)-7-(2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäureallylester (**179**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al.* synthetisiert.^[190,195]

Phosphoniumylid **156** (214 mg, 572 μmol , 1.20 Äq.) wurde zu einer Lösung des Aldehyds **178** (270 mg, 476 μmol , 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (27 mL) gegeben. Nach 3 h bei Raumtemperatur wurde erneut Phosphoniumylid **156** (17.8 mg, 47.9 μmol , 0.10 Äq.) zugesetzt und die Lösung über Nacht (20 h) gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Toluol/EtOAc, 99:1) gereinigt, sodass der ungesättigte Allylester **179** (285 mg, 429 μmol , 90%) als farbloses Öl in einem *E/Z*-Verhältnis von 95:5 erhalten wurde.

Ausbeute: 285 mg (429 μmol , 90%).

R_f -Wert: 0.43 (Toluol/EtOAc, 95:5).

$[\alpha]_D^{22}$ = -4.1 (*c* 0.95, CHCl_3).

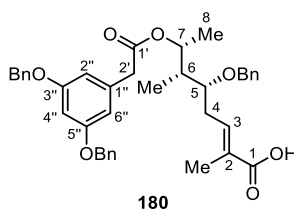
$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, MeCN-d_3 , ppm): δ_{H} = 7.41–7.19 (m, 15H, CH_{arom}), 6.74 (ddt, J = 7.2, 5.6, 1.5 Hz, 1H, 3-CH), 6.55–6.49 (m, 3H, 2''-CH, 4''-CH, 6''-CH), 5.95 (ddt, J = 17.2, 10.6, 5.4 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.30 (dq, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2^{\text{E}}$), 5.19 (dq, J = 10.6, 1.6 Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2^{\text{Z}}$), 4.99 (s, 4H, 3''- CH_2_{Bn} , 5''- CH_2_{Bn}), 4.84 (dq, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H, 7-CH), 4.59 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.32 (d, J = 11.1 Hz, 1H, 5- $\text{CH}_{2-\text{A Bn}}$), 4.07 (d, J = 11.1 Hz, 1H, 5- $\text{CH}_{2-\text{B Bn}}$), 3.56 (td, J = 6.9, 2.5 Hz, 1H, 5-CH), 3.53 (d, J = 18.7 Hz, 1H, 2'- $\text{CH}_{2-\text{A}}$), 3.50 (d, J = 18.7 Hz, 1H, 2'- $\text{CH}_{2-\text{B}}$), 2.59–2.48 (m, 1H, 4- $\text{CH}_{2-\text{A}}$), 2.35–2.27 (m, 1H, 4- $\text{CH}_{2-\text{B}}$), 1.83–1.79 (m, 3H, 2- CH_3), 1.68 (dq, J = 9.0, 7.0, 2.5 Hz, 1H, 6-CH), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 3H, 8- CH_3), 0.87 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 6- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, MeCN-d_3 , ppm): δ_{C} = 171.4 (1'-COO), 168.0 (1-COO), 161.0 (2C, 3''-, 5''-C), 139.9 (*ipso*-5- C_{Bn}), 139.5 (3-CH), 138.1 (2C, *ipso*-3'', *ipso*-5''- C_{Bn}), 138.0 (*ipso*-1''-C), 133.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 130.0 (2-C), 129.5 (4C, 2 x *m*-3'', 2 x *m*-5''- CH_{Bn}), 129.2 (2C, 2 x *m*-5- CH_{Bn}), 128.9 (2C, 3''-, 5''-*p*- CH_{Bn}), 128.7 (2C, 2 x *o*-5- CH_{Bn}), 128.7 (4C, 2 x *o*-3'', 2 x *o*-5''- CH_{Bn}), 128.4 (*p*-5- CH_{Bn}), 117.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 109.5 (2C, 2''-, 6''-CH), 101.3 (4''-C), 78.3 (5-CH), 73.1 (7-CH), 72.9 (5- CH_2_{Bn}), 70.7 (2C, 3''-, 5''- CH_2_{Bn}), 65.7 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 42.7 (6-CH), 42.6 (2'- CH_2), 32.0 (4- CH_2), 18.4 (8- CH_3), 12.9 (2- CH_3), 9.8 (6- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3032, 2981, 2935, 2877, 1713, 1649, 1594, 1498, 1453, 1378, 1290, 1249, 1215, 1160, 1060, 1028, 948, 833, 738.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{O}_7\text{Na}^+$: 663.3317 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; *m/z* gefunden: 663.3308.

(5*R*,6*R*,7*R*,*E*)-5-(Benzyloxy)-7-(2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure (**180**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Kunz et al.* synthetisiert.^[397]

Allylester **179** (90.0 mg, 136 μmol , 1.00 Äq.), 1,3-Dimethylbarbitursäure (25.4 mg, 163 μmol , 1.20 Äq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15.7 mg, 13.6 μmol , 0.10 Äq.) und PPh_3 (39.2 mg, 149 μmol , 1.10 Äq.) wurden unter Schutzgasatmosphäre in entgastem THF (7.7 mL) gelöst und über Nacht (20 h) bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung der Ausgangsverbindung **179** wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (cHex/EtOAc, 5:1, 1% AcOH) gereinigt, wobei die Carbonsäure **180** (81.4 mg, 131 μmol , 96%) als farbloses Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 81.4 mg (131 μmol , 96%).

R_f -Wert: 0.24 (cHex/EtOAc, 3:1, 1% AcOH).

$[\alpha]_D^{22}$ = -6.4 (c 1.02, CHCl_3).

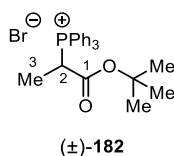
$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, ppm): δ_{H} = 10.78 (s_{br} , 1H, 1-COOH), 7.40–7.18 (m, 15H, CH_{arom}), 6.83 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.6 Hz, 1H, 3-CH), 6.58–6.50 (m, 3H, 2''-CH, 4''-CH, 6''-CH), 5.00–4.88 (m, 5H, 3''- CH_2_{Bn} , 5''- CH_2_{Bn} , 7-CH), 4.31 (d, J = 11.2 Hz, 1H, 5- $\text{CH}_2\text{-A}_{\text{Bn}}$), 4.13 (d, J = 11.2 Hz, 1H, 5- $\text{CH}_2\text{-B}_{\text{Bn}}$), 3.56–3.44 (m, 3H, 5-CH, 2'- CH_2), 2.57–2.46 (m, 1H, 4- $\text{CH}_2\text{-A}$), 2.37–2.25 (m, 1H, 4- $\text{CH}_2\text{-B}$), 1.85–1.79 (m, 3H, 2- CH_3), 1.68 (dq, J = 8.9, 7.0, 2.3 Hz, 1H, 6-CH), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H, 8- CH_3), 0.90 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 6- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, ppm): δ_{C} = 172.2 (1-COOH), 170.7 (1'-COO), 160.2 (2C, 3''-, 5''-C), 141.0 (3-CH), 138.5 (*ipso*-5- C_{Bn}), 136.9 (2C, *ipso*-3'', *ipso*-5''- C_{Bn}), 136.5 (*ipso*-1''-C), 128.7 (4C, 2 x *m*-3'', 2 x *m*-5''- CH_{Bn}), 128.6 (2-C), 128.5 (2C, 2 x *m*-5- CH_{Bn}), 128.1 (2C, 3''-, 5''-*p*- CH_{Bn}), 127.8 (2C, 2 x *o*-5- CH_{Bn}), 127.7 (*p*-5- CH_{Bn}), 127.6 (4C, 2 x *o*-3'', 2 x *o*-5''- CH_{Bn}), 108.6 (2C, 2''-, 6''-CH), 100.9 (4''-C), 77.3 (5-CH), 72.7 (7-CH), 72.4 (5- CH_2_{Bn}), 70.1 (2C, 3''-, 5''- CH_2_{Bn}), 42.4 (2'- CH_2), 42.1 (6-CH), 31.9 (4- CH_2), 18.2 (8- CH_3), 12.5 (2- CH_3), 9.6 (6- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3032, 2980, 2931, 2885, 1724, 1685, 1642, 1594, 1497, 1453, 1377, 1347, 1290, 1250, 1213, 1156, 1059, 1028, 950, 910, 834, 735, 697.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{O}_7^-$: 621.2858 [M-H] $^-$; m/z gefunden: 621.2842.

(±)-(1-(*tert*-Butoxy)-1-oxopropan-2-yl)triphenylphosphoniumbromid (**182**)



Angelehnt an eine Vorschrift von *Jacobsen und Lokey et al.*^[312]

2-Brom-*tert*-butylester (±)-**181** (1.00 g, 4.64 mmol, 1.00 Äq.) wurde zu einer Suspension von PPh₃ (1.70 g 6.50 mmol, 1.40 Äq.) in trockenem MeCN (23 mL) gegeben. Anschließend wurde der Kolbeninhalt bei Raumtemperatur für 9 d gerührt und anschließend durch Zugabe von Toluol (20 mL) verdünnt, bis ein farbloser, klebriger Feststoff ausgefallen ist. Das Lösungsmittel wurde abdekantiert und der Niederschlag wurde zweimal mit Toluol (10 mL) und *n*-Hexan (10 mL) im Ultraschallbad behandelt. Danach wurde der klebrige Rückstand in MeCN/H₂O (1:1) aufgenommen und das Lösungsmittel mit Hilfe eines Gefriertrockners entfernt. Das Phosphoniumsalz (±)-**182** (1.61 g, 3.41 mmol, 74%) konnte als farbloses Lyophilisat erhalten werden.

Ausbeute: 1.61 g (3.41 mmol, 74%).

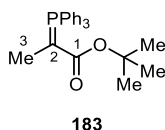
Schmelzbereich: 69–76 °C (MeCN/H₂O, 6:4).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ_H = 8.03–7.66 (m, 15H, CH_{arom}), 5.55 (dq, *J* = 16.0, 7.2 Hz, 1H, 2-CH), 1.51 (dd, *J* = 18.3, 7.2 Hz, 3H, 3-CH₃), 1.11 (s, 9H, OC(CH₃)₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ_C = 166.1 (1-COO^{*t*}Bu), 135.1 (d, ⁴*J* = 2.9 Hz, 3C, 3 × *p*-CH), 134.1 (d, ³*J* = 10.0 Hz, 6C, 6 × *m*-CH), 130.2 (d, ²*J* = 12.7 Hz, 6C, 6 × *o*-CH), 117.6 (d, ¹*J* = 86.1 Hz, 3C, 3 × *ipso*-CH), 84.4 (OC(CH₃)₃), 35.5 (d, *J* = 48.7 Hz, 2-CH), 26.9 (3C, OC(CH₃)₃), 12.6 (d, *J* = 2.5 Hz, 3-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3411, 3055, 2981, 2934, 2775, 1731, 1618, 1587, 1485, 1438, 1371, 1292, 1249, 1150, 1110, 997, 898, 839, 752, 724, 672, 521.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₅H₂₈O₂P⁺: 391.1822 [M]⁺; *m/z* gefunden: 391.1850.

2-(Triphenylphosphoranylidene)propionsäure-*tert*-butylester (**183**)

Angelehnt an eine Vorschrift von *Jacobsen und Lokey et al.*^[312]

Das Phosphoniumsalz (\pm)-**182** (228 mg, 484 μmol , 1.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (15 mL) gelöst und NaOH-Lösung (0.1 M in H_2O , 15 mL, 1.50 mmol, 3.10 Äq.) bei 0 °C zugegeben. Der Kolbeninhalt wurde für 2 h kräftig gerührt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (3 x 30 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, um das Phosphoniumylid **183** (180 mg, 461 μmol , 95%) als gelben Feststoff zu erhalten.

Ausbeute: 180 mg (461 μmol , 95%).

Schmelzbereich: 142–154 °C (CH_2Cl_2).

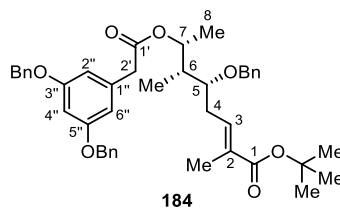
$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.73\text{--}7.35$ (m, 15H, CH_{arom}), 1.57 (d, $J = 14.5$ Hz, 3H, 3- CH_3), 1.01 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, ppm): $\delta_{\text{C}} = 170.3$ (1-COO^tBu), 133.9–133.6 (m, 3C, 3 x *o*-CH), 132.2–131.8 (m, 6C, 6 x *p*-CH), 128.7–128.4 (m, 9C, 3 x *ipso*-CH, 6 x *m*-CH), 80.0 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 32.8 (d, $J = 110.3$ Hz, 2-C), 28.6 (3C, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 12.8 (d, $J = 11.3$ Hz, 3- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3057, 2971, 2925, 2856, 1731, 1619, 1483, 1437, 1385, 1361, 1312, 1250, 1180, 1100, 1088, 1028, 998, 956, 926, 863, 785, 749, 715, 694, 642, 619, 583, 540, 517, 504$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{P}^+$: 391.1822 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; m/z gefunden: 391.1823.

(5*R*,6*R*,7*R*,*E*)-5-(Benzyloxy)-7-(2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (**184**)



Nach modifizierten Vorschriften von *Opatz et al.* und *Jiang und Chen et al.* synthetisiert.^[190,191,195]

Phosphoniumylid **183** (44.8 mg, 115 μmol , 1.30 Äq.) wurde zu einer Lösung des Aldehyds **178** (50.0 mg, 88.2 μmol , 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (4 mL) gegeben. Nach 3 h bei Raumtemperatur wurde erneut Phosphoniumylid **183** (3.40 mg, 8.82 μmol , 0.10 Äq.) zugesetzt und die Lösung über Nacht (20 h) gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 12:1) gereinigt, sodass der ungesättigte *tert*-Butylester **184** (53.6 mg, 79.0 μmol , 90%) als farbloses Öl in einem *E/Z*-Verhältnis von 95:5 erhalten wurde.

Ausbeute: 53.6 mg (79.0 μmol , 90%).

R_f -Wert: 0.18 (cHex/EtOAc, 10:1).

$[\alpha]_D^{22} = -2.6$ (c 1.03, CHCl_3).

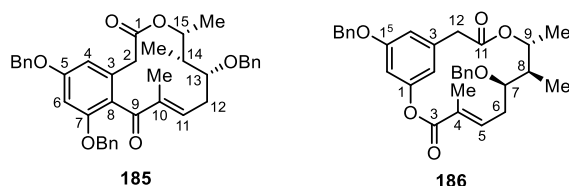
$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, MeCN-d_3 , ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.42\text{--}7.19$ (m, 15H, CH_{arom}), 6.63 (ddq, $J = 8.4$, 7.00, 1.5 Hz, 1H, 3-CH), 6.56–6.49 (m, 3H, 2''-CH, 4''-CH, 6''-CH), 4.99 (s, 4H, 3''- CH_2 Bn, 5''- CH_2 Bn), 4.84 (dq, $J = 9.0$, 6.3 Hz, 1H, 7-CH), 4.33 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, 5- $\text{CH}_{2\text{-A}}$ Bn), 4.07 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, 5- $\text{CH}_{2\text{-B}}$ Bn), 3.55 (td, $J = 7.0$, 2.5 Hz, 1H, 5-CH), 3.54–3.46 (m, 2H, 2'- CH_2), 2.55–2.45 (m, 1H, 4- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 2.34–2.23 (m, 1H, 4- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 1.79–1.74 (m, 3H, 2- CH_3), 1.68 (dq, $J = 9.0$, 7.0, 2.5 Hz, 1H, 6-CH), 1.44 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 8- CH_3), 0.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 6- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, MeCN-d_3 , ppm): $\delta_{\text{C}} = 171.5$ (1'-COO), 167.9 (1-COO^tBu), 161.0 (2C, 3''-, 5''-C), 139.9 (*ipso*-5- C_{Bn}), 138.2 (3-CH), 138.0 (3C, *ipso*-1''-C, *ipso*-3'', *ipso*-5''- C_{Bn}), 131.6 (2-C), 129.5 (4C, 2 x *m*-3'', 2 x *m*-5''- CH_{Bn}), 129.2 (2C, 2 x *m*-5- CH_{Bn}), 128.9 (2C, 3''-, 5''-*p*- CH_{Bn}), 128.7 (2C, 2 x *o*-5- CH_{Bn}), 128.7 (4C, 2 x *o*-3'', 2 x *o*-5''- CH_{Bn}), 128.4 (*p*-5- CH_{Bn}), 109.6 (2C, 2''-, 6''-CH), 101.4 (4''-C), 80.7 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 78.4 (5-CH), 73.2 (7-CH), 72.9 (5- CH_2 Bn), 70.7 (2C, 3''-, 5''- CH_2 Bn), 42.6 (2'- CH_2), 42.6 (6-CH), 32.0 (4- CH_2), 28.3 (3C, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 18.4 (8- CH_3), 13.0 (2- CH_3), 9.8 (6- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3064$, 3033, 2978, 2931, 1727, 1702, 1653, 1647, 1594, 1497, 1497, 1454, 1368, 1349, 1290, 1251, 1216, 1160, 1083, 1060, 1029, 993, 952, 910, 848, 737, 698, 633.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{O}_7\text{Na}^+$: 701.3449 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; m/z gefunden: 701.3458.

(13*R*,14*R*,15*R*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**185**) und (7*R*,8*R*,9*R*,*E*)-1⁵,7-Bis(benzyloxy)-4,8,9-trimethyl-2,10-dioxa-1(1,3)-benzenacyclododecapan-4-en-3,11-dion (**186**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Roberts et al.*^[197] und *Opatz et al.* synthetisiert.^[190]

Eine Lösung aus Trifluoressigsäure (4.68 mL), Trifluoressigsäureanhydrid (2.34 mL) und CH₂Cl₂ (138 mL) wurde auf –8 °C vorgekühlt und (5*R*,6*R*,7*R*,*E*)-5-(Benzyloxy)-7-(2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure (**180**) (60.0 mg, 96.4 μmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (2.50 mL) langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 2 d bei –8 °C stehen gelassen, bevor diese schrittweise auf 0 °C und dann auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Nach weiteren 2 d Reaktionszeit wurde die Reaktion durch die vorsichtige Zugabe von NaHCO₃-Lösung (sat., aq.) neutralisiert und die organische Phase gewaschen (3 x 80 mL). Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 15:1, 1% AcOH) konnte das 12-gliedrige Makrolacton **185** (30.3 mg, 50.1 μmol, 52%) erhalten werden. Zusätzlich wurde das 14-gliedrige Makrolacton **186** als Nebenprodukt in der hier gezeigten intramolekularen *Friedel-Crafts*-Acylierung erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 15:1, 1% AcOH) und präparativer HPLC (MN *C*₁₈-HTEC, isokratisch 75% MeCN in H₂O, 20 min) konnte das Nebenprodukt **186** (2.60 mg, 5.05 μmol, 6%) als farbloses Öl isoliert werden.

Ausgehend von (5*R*,6*R*,7*R*,*E*)-5-(Benzyloxy)-7-(2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)-acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (**184**) (60.0 mg, 88.5 μmol, 1.00 Äq.) wurde das 12-gliedrige Makrolacton **185** (33.9 mg, 56.1 μmol, 63%) in analoger Weise als farbloses Öl erhalten.

Zielverbindung 12-gliedriges Makrolacton **185**:

Ausbeute: 30.3 mg (50.1 μmol, 52%) ausgehend von **180**; 33.9 mg (56.1 μmol, 63%) ausgehend von **184**.

R_f-Wert: 0.05 (cHex/EtOAc, 15:1, 1% AcOH).

[α]_D²² = +47.0 (c 0.23, CH₂Cl₂).

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, MeCN-d₃, ppm): δ_H = 7.48–7.22 (m, 15H, CH_{arom}), 6.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, 6-CH), 6.55–6.47 (m, 1H, 4-CH), 6.47–6.34 (m, 1H, 11-CH), 5.12–5.00 (m, 4H, 5-CH₂ Bn, 7-CH₂ Bn), 4.70–4.60 (m, 1H, 15-CH), 4.54 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, 13-CH_{2-A} Bn), 4.40 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, 13-CH_{2-B} Bn), 3.45–3.28 (m, 1H, 2-CH_{2-A}), 3.22 (ddd, *J* = 9.4, 4.0, 2.0 Hz, 1H, 13-CH), 3.16 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, 2-CH_{2-B}), 2.69–2.55 (m, 1H, 12-CH_{2-A}), 2.46–2.33 (m, 1H, 12-CH_{2-B}), 1.83 (s, 3H, 10-CH₃), 1.74–1.66 (m, 1H, 14-CH), 1.06 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 15-CH₃), 0.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, 14-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, MeCN-d₃, ppm): δ_C = 199.5 (9-CO), 170.1 (1-COO), 160.6 (5-C), 157.3 (7-C), 148.2 (11-CH), 139.8 (*ipso*-13-C_{Bn}), 139.2 (10-C), 138.0 (*ipso*-7-C_{Bn}), 137.9 (*ipso*-5-C_{Bn}), 134.5 (3-C), 129.5 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 129.5 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 129.2 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 129.0 (*p*-CH_{Bn}), 128.9 (*p*-CH_{Bn}), 128.7 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 128.6 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 128.4 (*p*-CH_{Bn}), 128.3 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 124.9 (8-C), 109.5 (4-CH), 100.7 (6-CH), 81.5 (13-CH), 76.4 (15-CH), 72.5 (13-CH_{2 Bn}), 71.0 (7-CH_{2 Bn}), 70.8 (5-CH_{2 Bn}), 44.7 (14-CH), 40.1 (2-CH₂), 34.0 (12-CH₂), 19.1 (15-CH₃), 12.9 (14-CH₃), 10.5 (10-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3067, 3032, 2978, 2925, 1723, 1656, 1604, 1584, 1498, 1455, 1434, 1380, 1332, 1306, 1292, 1256, 1210, 1147, 1113, 1085, 1068, 1029, 1005, 738, 698.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₃₉H₄₁O₆⁺: 605.2989 [M+H]⁺; m/z gefunden: 605.2892.

Nebenprodukt 14-gliedriges Makrolacton 186:

Ausbeute: 2.60 mg (5.05 μ mol, 6%).

R_f-Wert: 0.32 (cHex/EtOAc, 5:1, 1% AcOH).

t_R-Wert (HPLC): 15.5 min (MN C₁₈-HTEC, isokratisch 75% MeCN in H₂O).

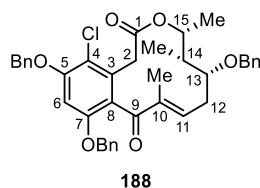
[α]_D²² = -71.7 (c 0.38, CH₂Cl₂).

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_H = 7.42–7.22 (m, 8H, CH_{arom}), 7.17–7.13 (m, 2H, CH_{arom}), 6.84–6.81 (m, 1H, 1⁴-CH_{arom}), 6.77 (pseudo-t, J = 2.2 Hz, 1H, 1⁶-CH_{arom}), 6.65–6.62 (m, 1H, 1²-CH_{arom}), 5.99 (ddd, J = 9.6, 6.5, 1.7 Hz, 1H, 5-CH), 5.11 (s, 2H, 1⁵-CH_{2 Bn}), 4.70 (dq, J = 9.6, 6.4 Hz, 1H, 9-CH), 4.31 (d, J = 11.6 Hz, 1H, 7-CH_{2-A Bn}), 3.96 (d, J = 11.6 Hz, 1H, 7-CH_{2-B Bn}), 3.66 (d, J = 13.0 Hz, 1H, 12-CH_{2-A}), 3.38 (d, J = 13.0 Hz, 1H, 12-CH_{2-B}), 2.56 (dd, J = 10.0, 1.5 Hz, 1H, 7-CH), 2.23–2.16 (m, 1H, 6-CH_{2-A}), 2.15–2.06 (m, 1H, 6-CH_{2-B}), 1.60 (dq, J = 9.6, 7.1 Hz, 1H, 8-CH), 1.47 (d, J = 1.7 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 9-CH₃), 0.81 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 8-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_C = 169.4 (11-COO), 168.5 (3-COO), 159.3 (1⁵-C), 154.3 (1-C), 138.3 (*ipso*-7-C_{Bn}), 138.1 (5-CH), 137.0 (1³-C), 136.6 (*ipso*-1⁵-C_{Bn}), 128.5 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 128.5 (4-C), 128.3 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 128.0 (*p*-CH_{Bn}), 127.7 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 127.6 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 127.5 (*p*-CH_{Bn}), 114.4 (1²-CH), 113.4 (1⁴-CH), 105.6 (1⁶-CH), 77.1 (7-CH), 71.9 (9-CH), 70.9 (7-CH_{2 Bn}), 69.5 (1⁵-CH_{2 Bn}), 42.0 (12-CH₂), 41.6 (8-CH), 29.0 (6-CH₂), 18.3 (9-CH₃), 13.5 (4-CH₃), 8.8 (8-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3064, 3032, 2979, 2944, 2885, 1727, 1599, 1588, 1529, 1497, 1453, 1382, 1331, 1286, 1246, 1198, 1141, 1058, 1028, 998, 956, 910, 844, 815, 784, 739, 699, 681, 634, 482, 465.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₃₂H₃₄O₆Na⁺: 537.2247 [M+Na]⁺; m/z gefunden: 537.2252.

(13*R*,14*R*,15*R*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**188**)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al.* synthetisiert.^[190,195]

Zu einer Lösung des Makrolactons **185** (73.8 mg, 122 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem DMF (5.50 mL) wurde Trifluoressigsäure (14.1 μL , 183 μmol , 1.50 Äq.) und eine frisch hergestellte Lösung von *N*-Chlorosuccinimid (100 mM in DMF, 488 μL , 48.8 μmol , 0.40 Äq.) innerhalb von 3 min bei Raumtemperatur zugegeben. Nach weiterer Zugabe von *N*-Chlorosuccinimid an Tag 2 (100 mM in DMF, 488 μL , 48.8 μmol , 0.40 Äq.) und Tag 3 (100 mM in DMF, 292 μL , 29.2 μmol , 0.24 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch nach vollständiger Umsetzung des Ausgangsmaterials an Tag 4 durch Zugabe von H_2O (10 mL) gequenchet. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 30 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 15:1, 1% AcOH) gereinigt und das chlorierte Makrolacton **188** (56.3 mg, 88.1 μmol , 72%) wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 56.3 mg (88.1 μmol , 72%).

R_f-Wert: 0.50 (cHex/EtOAc, 3:1, 1% AcOH).

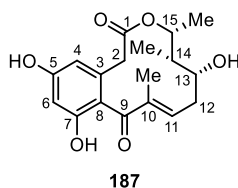
[α]_D²² = +87.9 (c 0.31, CH_2Cl_2).

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, MeCN-d_3 , ppm): δ_{H} = 7.48–7.24 (m, 15H, CH_{arom}), 6.86 (s, 1H, 6-CH), 6.47–6.37 (m, 1H, 11-CH), 5.21 (d, J = 11.9 Hz, 1H, 5- $\text{CH}_{2\text{-A Bn}}$), 5.17 (d, J = 11.9 Hz, 1H, 5- $\text{CH}_{2\text{-B Bn}}$), 5.09 (d, J = 12.2 Hz, 1H, 7- $\text{CH}_{2\text{-A Bn}}$), 5.06 (d, J = 12.2 Hz, 1H, 7- $\text{CH}_{2\text{-B Bn}}$), 4.66–4.57 (m, 1H, 15-CH), 4.57 (d, J = 11.8 Hz, 1H, 13- $\text{CH}_{2\text{-A Bn}}$), 4.43 (d, J = 11.8 Hz, 1H, 13- $\text{CH}_{2\text{-B Bn}}$), 3.62 (d, J = 17.1 Hz, 1H, 2- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 3.11 (d, J = 17.1 Hz, 1H, 2- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 3.08–2.97 (m, 1H, 13-CH), 2.71 (t, J = 11.8 Hz, 1H, 12- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 2.26–2.18 (m, 1H, 12- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 1.84 (s, 3H, 10- CH_3), 1.69–1.61 (m, 1H, 14-CH), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 3H, 15- CH_3), 0.90 (d, J = 7.4 Hz, 3H, 14- CH_3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, MeCN-d_3 , ppm): δ_{C} = 198.3 (9-CO), 168.7 (1-COO), 155.6 (5-C), 155.3 (7-C), 148.6 (11-CH), 139.8 (*ipso*-13- C_{Bn}), 139.0 (10-C), 137.5 (*ipso*-7- C_{Bn}), 137.4 (*ipso*-5- C_{Bn}), 132.7 (3-C), 129.6 (2C, 2 x *m*- CH_{Bn}), 129.5 (2C, 2 x *m*- CH_{Bn}), 129.2 (2C, 2 x *m*- CH_{Bn}), 129.2 (*p*- CH_{Bn}), 129.1 (*p*- CH_{Bn}), 128.7 (2C, 2 x *o*- CH_{Bn}), 128.6 (2C, 2 x *o*- CH_{Bn}), 128.5 (2C, 2 x *o*- CH_{Bn}), 128.4 (*p*- CH_{Bn}), 125.7 (8-C), 116.7 (4- CCl), 100.6 (6-CH), 81.4 (13-CH), 76.8 (15-CH), 72.8 (13- $\text{CH}_{2\text{ Bn}}$), 71.9 (5- $\text{CH}_{2\text{ Bn}}$), 71.6 (7- $\text{CH}_{2\text{ Bn}}$), 44.8 (14-CH), 38.4 (2- CH_2), 35.2 (12- CH_2), 18.8 (15- CH_3), 11.9 (14- CH_3), 10.5 (10- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3062, 3032, 2979, 2937, 2872, 1728, 1656, 1636, 1593, 1575, 1498, 1454, 1412, 1383, 1334, 1298, 1284, 1252, 1203, 1187, 1168, 1088, 1067, 1028, 967, 644, 909, 869, 814, 738, 697, 664, 621, 563, 472.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{ClO}_6^+$: 639.2508 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; m/z gefunden: 639.2488.

(13*R*,14*S*,15*R*)-4-Dechlor-13-hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**187**)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al.* synthetisiert.^[190,195]

Bortrichlorid (1 M in Heptan, 450 μ L, 450 μ mol, 9.00 Äq.) wurde bei -78 °C zu einer Lösung des benzylblockierten Makrolactons **185** (30.2 mg, 50.0 μ mol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (9 mL) gegeben. Innerhalb von 2.5 h wurde die tief-orange Lösung schrittweise auf -30 °C erwärmt und nochmal für 2 h gerührt. Nach vollständiger Umsetzung des Startmaterials **185** wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (sat., aq., 10 mL) gequencht und währenddessen auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (7 x 30 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe von präparativer HPLC (MN C_{18} -HTEC, isokratisch 23% MeCN in H_2O , 20 min) gereinigt und (13*R*,14*S*,15*R*)-4-Dechlor-13-hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**187**) (6.39 mg, 19.1 μ mol, 38%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute: 6.39 mg (19.1 μ mol, 38%).

R_f -Wert: 0.32 (cHex/EtOAc, 1:1, 1% AcOH).

t_R -Wert (HPLC): 10.0 min (MN C_{18} -HTEC, isokratisch 23% MeCN in H_2O).

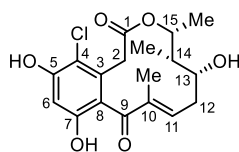
$[\alpha]_D^{22}$ = +94.4 (c 0.21, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ_{H} = 9.48 (s, 1H, 5-COH), 9.44 (s, 1H, 7-COH), 6.38–6.27 (m, 1H, 11-CH), 6.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H, 6-CH), 6.16–6.08 (m, 1H, 4-CH), 4.85 (d, J = 4.7 Hz, 1H, 13-OH), 4.61 (dq, J = 8.6, 6.3 Hz, 1H, 15-CH), 3.32–3.21 (m, 2H, 13-CH, 2- $\text{CH}_2\text{-A}$), 2.99 (d, J = 15.5 Hz, 1H, 2- $\text{CH}_2\text{-B}$), 2.43–2.34 (m, 1H, 12- $\text{CH}_2\text{-A}$), 2.33–2.23 (m, 1H, 12- $\text{CH}_2\text{-B}$), 1.75 (s, 3H, 10- CH_3), 1.58–1.50 (m, 1H, 14-CH), 1.04 (d, J = 6.3 Hz, 3H, 15- CH_3), 0.80 (d, J = 7.3 Hz, 3H, 14- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ_{C} = 199.2 (9-CO), 169.3 (1-COO), 158.0 (5-C), 155.3 (7-C), 146.4 (11-CH), 137.7 (10-C), 132.9 (3-C), 119.9 (8-C), 108.5 (4-CH), 101.3 (6-CH), 74.7 (15-CH), 71.9 (13-CH), 43.9 (14-CH), 39.0 (2- CH_2), 38.0 (12- CH_2), 18.7 (15- CH_3), 12.4 (14- CH_3), 10.5 (10- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3360, 2982, 2936, 1705, 1620, 1462, 1381, 1343, 1260, 1148, 1107, 1026, 999, 950, 871, 847, 596, 573, 534, 420.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_6^+$: 335.1489 $[\text{M}+\text{H}]^+$; m/z gefunden: 335.1485.

(13*R*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**67**)

67

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al.* synthetisiert.^[190,195]

Bortrichlorid (1 M in Heptan, 4.92 mL, 4.92 mmol, 9.00 Äq.) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einer Lösung des benzylblockierten Makrolactons **188** (349 mg, 547 μmol , 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (100 mL) gegeben. Innerhalb von 2.5 h wurde die tief-orange Lösung schrittweise auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und nochmal für 2 h gerührt. Nach vollständiger Umsetzung des Startmaterials **188** wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (sat., aq., 50 mL) gequenchet und währenddessen auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (7 x 50 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 1:1, 1% AcOH) gereinigt und (13*R*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**67**) (166 mg, 451 μmol , 83%) konnte als farbloses Öl erhalten werden. Für die biologische Bewertung der Substanz wurde eine analytische Menge mit Hilfe von präparativer HPLC (MN *C*₁₈-HTEC, isokratisch 24% MeCN in H_2O , 20 min) weiter gereinigt.

Ausbeute: 166 mg (451 μmol , 83%).

R_f-Wert: 0.40 (cHex/EtOAc, 1:1, 1% AcOH).

t_R-Wert (HPLC): 13.8 min (MN *C*₁₈-HTEC, isokratisch 24% MeCN in H_2O).

[α]_D²⁴ = +81.3 (c 0.19, MeOH).

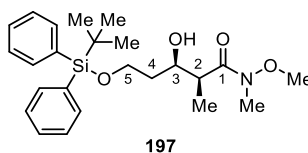
¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ_{H} = 10.24 (s, 1H, 7-COH), 9.71 (s, 1H, 5-COH), 6.49 (s, 1H, 6-CH), 6.43 (dd, J = 10.4, 5.1 Hz, 1H, 11-CH), 4.89 (d, J = 4.9 Hz, 1H, 13-OH), 4.56 (dq, J = 9.6, 6.3 Hz, 1H, 15-CH), 3.50 (d, J = 17.3 Hz, 1H, 2-CH_{2-A}), 3.17–3.07 (m, 1H, 13-CH), 2.97 (d, J = 17.3 Hz, 1H, 2-CH_{2-B}), 2.48–2.43 (m, 1H, 12-CH_{2-A}), 2.17 (ddd, J = 14.0, 10.0, 5.1 Hz, 1H, 12-CH_{2-B}), 1.79 (s, 3H, 10-CH₃), 1.57 (dq, J = 9.6, 7.3, 3.8 Hz, 1H, 14-CH), 1.01 (d, J = 6.3 Hz, 3H, 15-CH₃), 0.78 (d, J = 7.3 Hz, 3H, 14-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ_{C} = 197.9 (9-CO), 167.8 (1-COO), 153.7 (5-C), 153.3 (7-C), 147.0 (11-CH), 137.5 (10-C), 130.8 (3-C), 121.0 (4-CCI), 111.5 (8-C), 102.4 (6-CH), 75.1 (15-CH), 71.8 (13-CH), 43.6 (14-CH), 38.6 (12-CH₂), 37.5 (2-CH₂), 18.4 (15-CH₃), 11.5 (14-CH₃), 10.3 (10-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3404, 2982, 2932, 1707, 1608, 1439, 1340, 1245, 1203, 1167, 1114, 1069, 1001, 947, 856, 652, 585.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClO}_6^+$: 369.1100 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; m/z gefunden: 369.1096.

5.2.3 Vorschriften zu Kapitel 3.1.3

(2*S*,3*R*)-5-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-3-hydroxy-*N*-methoxy-*N*,2-dimethylpentanamid (**197**)⁶Nach einer modifizierten Vorschrift von *Evans et al.* synthetisiert.^[325]

Me₃Al (2 M in Toluol, 1.42 mL, 2.84 mmol, 3.10 Äq.) wurde unter Schutzgasatmosphäre tropfenweise bei 0 °C zu einer Suspension von *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (268 mg, 2.75 mmol, 3.00 Äq.) in 3.2 mL trockenem THF gegeben. Nach dem Abkühlen der Suspension auf –78 °C wurde eine Lösung des Amids **158** (0.50 mg, 0.92 mmol, 1.00 Äq.) in 1.9 mL trockenem THF zugegeben. Der Kolbeninhalt wurde für 15 min gerührt und danach auf 0 °C erwärmt und 1 h gerührt. Durch die Zugabe von NH₄Cl-Lösung (sat., aq., 25 mL) und drei Tropfen HCl (konz., aq.) wurde die Reaktion beendet, die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 15 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit HCl (1 N, aq., 14 mL), NaHCO₃-Lösung (sat., aq., 7 mL) und *brine* (14 mL) gewaschen. Anschließendes Trocknen (MgSO₄), Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels lieferte das Rohprodukt, welches säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 5:1 zu 4:1) gereinigt wurde. Das Amid **197** (341 mg, 0.79 mmol, 87%) wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 341 mg (0.79 mmol, 87%).**R_f-Wert:** 0.19 (cHex/EtOAc, 3:1).**t_R-Wert (HPLC):** 5.8 min (MN C₁₈-HTEC, isokratisch 80% MeCN in H₂O).**[α]_D²³** = +2.2 (c 0.67, CHCl₃).

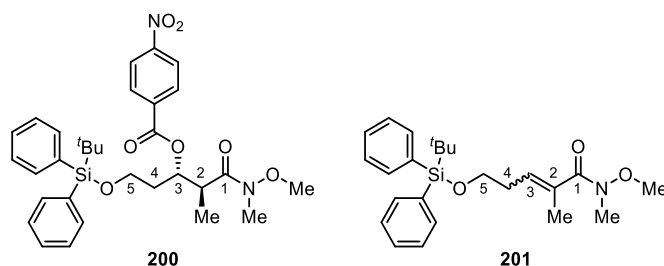
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_H = 7.71–7.61 (m, 4H, CH_{arom}), 7.47–7.34 (m, 6H, CH_{arom}), 4.12 (dt, *J* = 8.6, 4.1 Hz, 1H, 3-CH), 4.00 (s, 1H, 3-COH), 3.90–3.79 (m, 2H, 5-CH₂), 3.67 (s, 3H, NOCH₃), 3.19 (s, 3H, NCH₃), 3.07–2.91 (m, 1H, 2-CH), 1.79 (dddd, *J* = 14.0, 8.8, 6.7, 5.2 Hz, 1H, 4-CH_{2-A}), 1.71–1.60 (m, 1H, 4-CH_{2-B}), 1.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_C = 177.8 (1-CON), 135.7 (2C, 2 x *o*-CH_{TBDPS}), 135.7 (2C, 2 x *o*-CH_{TBDPS}), 133.5 (*ipso*-C_{TBDPS}), 133.4 (*ipso*-C_{TBDPS}), 129.9 (2C, 2 x *p*-CH_{TBDPS}), 127.8 (4C, 4 x *m*-CH_{TBDPS}), 71.1 (3-CH), 62.5 (5-CH₂), 61.7 (NOCH₃), 39.8 (2-CH), 36.4 (4-CH₂), 32.1 (NCH₃), 27.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 19.2 (SiC(CH₃)₃), 11.7 (2-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3475, 3070, 3048, 2956, 2932, 2858, 1638, 1471, 1461, 1427, 1388, 1362, 1310, 1178, 1110, 1084, 996, 940, 823, 738, 703, 688, 614, 5050, 490, 449, 438.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₄H₃₆NO₄Si⁺: 430.2408 [M+H]⁺; *m/z* gefunden: 430.2400.⁶ Diese Verbindung wurde durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

(5*S*,6*S*)-3,5,11,11-Tetramethyl-4-oxo-10,10-diphenyl-2,9-dioxa-3-aza-10-siladodecan-6-yl 4-nitrobenzoat (**200**)⁷ und (*E*)-5-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-*N*-methoxy-*N*,2-dimethylpent-2-enamid (**201**)⁸



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Quan und Yang et al.* synthetisiert.^[323]

Der Alkohol **197** (39.9 mg, 92.9 μmol , 1.00 Äq.), 4-Nitrobenzoesäure (**204**, 31.0 mg, 186 μmol , 2.00 Äq.) und PPh_3 (48.7 mg, 186 μmol , 2.00 Äq.) wurden unter Schutzgasatmosphäre in trockenem Toluol (3.10 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. DEAD (2.2 M in Toluol, 84.4 μL , 186 μmol , 2.00 Äq.) wurde tropfenweise zugegeben und die Lösung wurde bei 0 °C für 1 h gerührt, bevor diese über Nacht (20 h) auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Da eine Trennung der entstandenen Verbindungen mit Hilfe von Säulenchromatographie an Kieselgel nicht möglich war, wurde die Mischung durch präparative HPLC (C_{18} -HTEC, isokratisch 70% MeCN in H_2O , 30 min) gereinigt, wobei das gewünschte Produkt **200** (8.60 mg, 14.9 μmol , 16%), die eliminierte Verbindung **201** (15.0 mg, 36.4 μmol , 39%) und Ausgangsverbindung **197** (30.4 mg, 70.8 μmol , 76%) als farblose Öle isoliert wurden.

Nitrobenzoat **200**:

Ausbeute: 8.60 mg (14.9 μmol , 16%).

R_f -Wert: 0.20 (cHex/EtOAc, 3:1).

t_R -Wert (HPLC): 12.3 min (MN C_{18} -HTEC, isokratisch 80% MeCN in H_2O).

$[\alpha]_D^{22}$ = -0.4 (c 0.52, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, ppm): δ_{H} = 8.28–8.22 (m, 2H, 2 x *m*- $\text{CH}_{p\text{-NO}_2\text{-Bz}}$), 8.14–8.07 (m, 2H, 2 x *o*- $\text{CH}_{p\text{-NO}_2\text{-Bz}}$), 7.66–7.56 (m, 4H, CH_{arom}), 7.43–7.22 (m, 6H, CH_{arom}), 5.59 (td, J = 7.7, 3.2 Hz, 1H, 3-CH), 3.82–3.66 (m, 2H, 5- CH_2), 3.73 (s, 3H, NOCH_3), 3.62–3.46 (m, 1H, 2-CH), 3.15 (s, 3H, NCH_3), 2.11 (dtd, J = 14.1, 6.7, 3.1 Hz, 1H, 4- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 1.99 (ddt, J = 14.1, 8.2, 5.5 Hz, 1H, 4- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 1.20 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 2- CH_3), 1.01 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, ppm): δ_{C} = 174.6 (1-CON), 163.8 (3-COO $_{p\text{-NO}_2\text{-Bz}}$), 150.6 (*ipso*- $\text{C}_{p\text{-NO}_2\text{-Bz}}$), 136.0 (*p*- $\text{CH}_{p\text{-NO}_2\text{-Bz}}$), 135.7 (4C, 4 x *o*- CH_{TBDPS}), 133.7 (*ipso*- C_{TBDPS}), 133.4 (*ipso*- C_{TBDPS}), 130.8 (2C, 2 x *o*- $\text{CH}_{p\text{-NO}_2\text{-Bz}}$), 129.8 (*p*- CH_{TBDPS}), 129.8 (*p*- CH_{TBDPS}), 127.8 (2C, 2 x *m*- CH_{TBDPS}), 127.7 (2C, 2 x

⁷ Diese Verbindung wurde durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

⁸ Diese Verbindung wurde durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

$m\text{-CH}_{\text{TBDPS}}$, 123.6 (2C, 2 x $m\text{-CH}_{p\text{-NO}_2\text{-Bz}}$), 74.2 (3-CH), 61.9 (NOCH₃), 60.0 (5-CH₂), 38.9 (2-CH), 33.1 (4-CH₂), 32.5 (NCH₃), 26.9 (3C, SiC(CH₃)₃), 19.2 (SiC(CH₃)₃), 12.9 (2-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3071, 2960, 2933, 2888, 2858, 1725, 1662, 1607, 1569, 1559, 1528, 1507, 1497, 1472, 1464, 1428, 1387, 1348, 1320, 1272, 1160, 1105, 1077, 1029, 1014, 996, 941, 873, 841, 824, 784, 739, 719, 703, 614, 591, 578, 548, 505, 491, 468, 430.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₃₁H₃₉N₂O₇Si⁺: 579.2521 [M+H]⁺; m/z gefunden: 579.2502.

Alken 201:

Ausbeute: 15.0 mg (36.4 μmol , 39%).

R_f-Wert: 0.20 (cHex/EtOAc, 3:1).

t_R-Wert (HPLC): 8.6 min (MN C₁₈-HTEC, isokratisch 80% MeCN in H₂O).

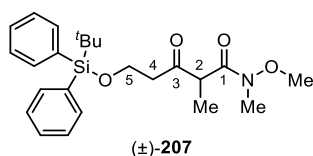
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_{H} = 7.70–7.63 (m, 4H, CH_{arom}), 7.46–7.34 (m, 6H, CH_{arom}), 5.86 (tq, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H, 3-CH), 3.73 (t, J = 6.7 Hz, 2H, 5-CH₂), 3.60 (s, 3H, NOCH₃), 3.21 (s, 3H, NCH₃), 2.38 (qd, J = 6.7, 1.0 Hz, 2H, 4-CH₂), 1.84–1.81 (m, 3H, 2-CH₃), 1.04 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_{C} = 172.8 (1-CON), 135.7 (4C, 4 x $o\text{-CH}_{\text{TBDPS}}$), 133.9 (2C, 2 x $ipso\text{-C}_{\text{TBDPS}}$), 132.8 (2-C_q), 130.3 (3-CH), 129.8 (2C, 2 x $p\text{-CH}_{\text{TBDPS}}$), 127.8 (4C, 4 x $m\text{-CH}_{\text{TBDPS}}$), 62.9 (5-CH₂), 61.1 (NOCH₃), 33.9 (NCH₃), 31.5 (4-CH₂), 27.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 19.3 (SiC(CH₃)₃), 14.2 (2-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3071, 3050, 2998, 2957, 2931, 2893, 2858, 1650, 1589, 1472, 1462, 1428, 1374, 1261, 1231, 1191, 1110, 1091, 1030, 1006, 999, 939, 855, 823, 740, 703, 688, 613, 569, 505, 489, 441, 433, 421.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₄H₃₃NO₃SiNa⁺: 434.2122 [M+Na]⁺; m/z gefunden: 434.2113.

(±)-(S)-5-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-*N*-methoxy-*N*,2-dimethyl-3-oxopentanamid (**207**)⁹



Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Takamura et al.* hergestellt.^[330]

Der sekundäre Alkohol **197** (62.0 mg, 144 μ mol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem CH_2Cl_2 (1.72 mL) gelöst, DMP (245 mg, 577 μ mol, 4.00 Äq.) hinzugefügt und die Reaktion für 66 h in der Siedehitze gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite® filtriert und das Keton (±)-**207** (47.0 mg, 110 μ mol, 76%) konnte als gelbliches Öl erhalten werden.

Ausbeute: 47.0 mg (110 μ mol, 76%).

R_f-Wert: 0.19 (cHex/EtOAc, 3:1).

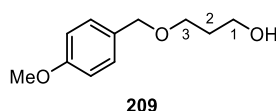
¹H-NMR, COSY (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.69\text{--}7.62$ (m, 4H, CH_{arom}), $7.46\text{--}7.35$ (m, 6H, CH_{arom}), 3.93 (qt, $J = 10.3, 6.2$ Hz, 2H, 5- CH_2), 3.79 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, 2- CH), 3.61 (s, 3H, NOCH_3), 3.19 (s, 3H, NCH_3), 2.72 (td, $J = 6.3, 3.1$ Hz, 2H, 4- CH_2), 1.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 2- CH_3), 1.02 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, ppm): $\delta_{\text{C}} = 205.1$ (3-CO), 171.8 (1-CON), 135.7 (4C, 4 x *o*- CH_{TBDPS}), 133.6 (*ipso*- C_{TBDPS}), 133.5 (*ipso*- C_{TBDPS}), 129.8 (2C, 2 x *p*- CH_{TBDPS}), 127.8 (4C, 4 x *m*- CH_{TBDPS}), 61.3 (NOCH_3), 59.3 (5- CH_2), 51.0 (2- CH), 43.4 (4- CH_2), 32.7 (NCH_3), 26.9 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 12.9 (2- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3070, 3049, 3025, 3010, 2996, 2933, 2886, 2858, 1722, 1664, 1590, 1463, 1428, 1384, 1331, 1271, 1177, 1111, 1036, 994, 921, 861, 849, 823, 779, 772, 761, 740, 704, 615, 595, 558, 548, 539, 506, 494, 474, 433, 416$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{Si}^+$: 428.2252 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; m/z gefunden: 428.2247.

⁹ Diese Verbindung wurde durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

3-((4-Methoxybenzyl)oxy)propan-1-ol (**209**)¹⁰

Unter Verwendung einer publizierten Vorschrift von *Menche et al.* synthetisiert.^[333]

Zu 1,3-Propanediol (**159**, 7.15 mL, 98.7 mmol, 2.50 Äq.) in trockenem DMSO (26 mL) wurde bei 0 °C portionsweise gemahlener KOH (5.54 g, 98.7 mmol, 2.50 Äq.) zugegeben. Nachdem sich die Suspension zu einer klaren Lösung änderte, wurde PMBCl (5.35 mL, 39.5 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben und die eisgekühlte Lösung über Nacht (20 h) auf Raumtemperatur erwärmt. Im Anschluss an die vollständige Umsetzung des Startmaterials wurde die Reaktionslösung mit Diethylether (200 mL) verdünnt und durch vorsichtige Zugabe von HCl (2 M, aq.) bei 0 °C neutralisiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 3:1) gereinigt, wobei der PMB-Ether **209** (6.43 g, 32.7 mmol, 83%) als farbloses Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 6.43 g (32.7 mmol, 83%).

R_f-Wert: 0.14 (cHex/EtOAc, 3:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_H = 7.28–7.21 (m, 2H, 2 x *o*-CH_{PMB}), 6.90–6.84 (m, 2H, 2 x *m*-CH_{PMB}), 4.45 (s, 2H, CH₂ PMB), 3.81 (s, 3H, OCH₃ PMB), 3.78 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, 3-CH₂), 3.68 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, 1-CH₂), 2.01 (s_{br}, 1H, 1-COH), 1.85 (quint, *J* = 5.7 Hz, 2H, 2-CH₂).

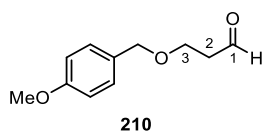
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_C = 159.4 (*p*-C_{PMB}), 130.3 (*ipso*-C_{PMB}), 129.4 (2C, 2 x *o*-CH_{PMB}), 114.0 (2C, 2 x *m*-CH_{PMB}), 73.1 (CH₂ PMB), 69.3 (1-CH₂), 62.2 (3-CH₂), 55.4 (OCH₃ PMB), 32.2 (2-CH₂).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3385, 2936, 2861, 1613, 1586, 1513, 1462, 1365, 1302, 1247, 1175, 1088, 1034, 820, 572, 513.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₁H₁₆O₃K⁺: 235.0731 [M+K]⁺; *m/z* gefunden: 235.0724.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[333]

¹⁰ Diese Verbindung wurde durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

3-((4-Methoxybenzyl)oxy)propanal (**210**)¹¹

Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Pannecoucke et al.* hergestellt.^[289]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde der PMB-blockierte Alkohol **209** (4.00 g, 20.4 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem MeCN (350 mL) gelöst, IBX (10.3 g, 36.7 mmol, 1.80 Äq.) hinzugefügt und die Suspension über aktiviertem 3 Å Molsieb (7.00 g) gerührt. Nach 24 h konnte eine vollständige Umsetzung des Startmaterials mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie festgestellt werden und die Reaktionsmischung wurde über *Celite*® filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 3:1) gereinigt, sodass der Aldehyd **210** (3.97 g, 20.4 mmol, 100%) als gelb-grünliches Öl isoliert wurde.

Ausbeute: 3.97 g (20.4 mmol, 100%).

R_f-Wert: 0.45 (cHex/EtOAc, 2:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_H = 9.78 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, 1-CHO), 7.28–7.21 (m, 2H, 2 x *o*-CH_{PMB}), 6.91–6.84 (m, 2H, 2 x *m*-CH_{PMB}), 4.46 (s, 2H, CH₂ PMB), 3.80 (s, 3H, OCH₃ PMB), 3.78 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, 3-CH₂), 2.68 (td, *J* = 6.1, 1.9 Hz, 2H, 2-CH₂).

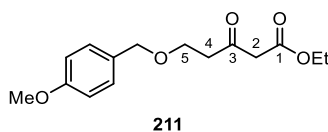
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_C = 201.4 (1-CHO), 159.5 (*p*-C_{PMB}), 130.1 (*ipso*-C_{PMB}), 129.5 (2C, 2 x *o*-CH_{PMB}), 114.0 (2C, 2 x *m*-CH_{PMB}), 73.1 (CH₂ PMB), 63.7 (3-CH₂), 55.4 (OCH₃ PMB), 44.0 (2-CH₂).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2957, 2901, 2860, 2838, 2731, 1723, 1613, 1586, 1513, 1464, 1443, 1395, 1362, 1302, 1246, 1210, 1175, 1091, 1033, 819, 756, 572, 517.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₁H₁₄O₃Na⁺: 217.0835 [M+Na]⁺; *m/z* gefunden: 217.0839.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[414]

¹¹ Diese Verbindung wurde durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

5-((4-Methoxybenzyl)oxy)-3-oxopentansäureethylester (**211**)

Die *Roskamp* Reaktion wurde auf Basis einer Vorschrift von *Anderson et al.* durchgeführt.^[334]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde Ethyldiazoacetat (10.9 g, 14.3 mmol, 1.20 Äq.) bei Raumtemperatur zu einer Lösung aus SnCl₂ (271 mg, 1.43 mmol, 0.23 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (23 mL) zugetropft. Die Zugabe des Aldehyds **210** (2.31 g, 11.9 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (12 mL) erfolgte im Anschluss tropfenweise und innerhalb von 15 min. Der Kolbeninhalt wurde gerührt, bis keine N₂-Entwicklung mehr zu erkennen war (6 h). Die Reaktionsmischung wurde in einen Scheidetrichter überführt, mit Diethylether (200 mL) verdünnt und mit *brine* (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Abschließend erfolgt die Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (cHex/EtOAc, 5:1), sodass der gewünschte β-Ketoester **211** (2.75 g, 9.80 mmol, 82%) als farbloses Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 2.75 g (9.80 mmol, 82%).

R_f-Wert: 0.21 (cHex/EtOAc, 5:1).

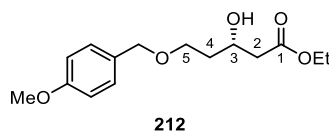
¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_H = 7.27–7.17 (m, 2H, 2 x *o*-CH_{PMB}), 6.94–6.85 (m, 2H, 2 x *m*-CH_{PMB}), 4.36 (s, 2H, CH₂ PMB), 4.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃ PMB), 3.63–3.55 (m, 4H, 2-CH₂, 5-CH₂), 2.76 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, 4-CH₂), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_C = 202.2 (3-CO), 167.2 (1-COO), 158.7 (*p*-C_{PMB}), 130.2 (*ipso*-C_{PMB}), 129.2 (2C, 2 x *o*-CH_{PMB}), 113.6 (2C, 2 x *m*-CH_{PMB}), 71.7 (CH₂ PMB), 64.1 (5-CH₂), 60.5 (OCH₂CH₃), 55.1 (OCH₃ PMB), 49.0 (2-CH₂), 42.6 (4-CH₂), 14.0 (OCH₂CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2981, 2937, 2905, 2870, 2839, 1741, 1715, 1613, 1586, 1513, 1465, 1445, 1409, 1367, 1303, 1246, 1211, 1174, 1152, 1096, 1032, 937, 820, 758, 570, 518.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₂₁O₅⁺: 281.1384 [M+H]⁺; *m/z* gefunden: 281.1379.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[334]

(S)-3-Hydroxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-pentansäureethylester (212)

Die *Noyori* Reduktion wurde auf Basis einer Vorschrift von *Anderson et al.* durchgeführt.^[334]

Benzolruthenium(II)-chlorid–Dimer (22.3 mg, 44.6 μL , 0.5 mol%) und (*S*)-(-)-BINAP (55.5 mg, 89.2 μmol , 0.1 Äq.Äq.) wurden unter Schutzgasbedingungen in einem *Schlenk*-Rohr vorgelegt und in trockenem, entgastem DMF (1.50 mL) gelöst, bevor die Mischung bei 90 °C über 30 min gerührt wurde. Die rotbraune Lösung wurde anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Gleichzeitig wurde der β -Ketoester **211** (2.50 g, 8.92 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem, entgastem EtOH (5.00 mL) gelöst und danach der zuvor generierte Katalystor über eine Spritze zur Lösung des Startmaterials hinzugegeben. Der Kolben wurden unter Schutzgasatmosphäre im Autoklaven (zuvor mit Argon gespült) platziert. Der geschlossene Autoklav wurde mit H_2 gesättigt (drei Zyklen – gespült mit 5 bar) und anschließend unter 5 bar H_2 und 100 °C über 24 h gerührt. Abschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 5:1) gereinigt, sodass der β -Hydroxyester **212** (1.87 g, 6.63 mmol, 74%) als gelbes Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 1.87 g (6.63 mmol, 74%).

R_f-Wert: 0.26 (cHex/EtOAc, 2:1).

[α]_D²² = +7.8 (c 1.00, CHCl_3).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, ppm): δ_{H} = 7.28–7.21 (m, 2H, 2 x *o*- CH_{PMB}), 6.91–6.83 (m, 2H, 2 x *m*- CH_{PMB}), 4.44 (s, 2H, CH_2_{PMB}), 4.23 (dtd, J = 7.8, 6.3, 4.4 Hz, 1H, 3-CH), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.80 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{PMB}}$), 3.71–3.57 (m, 2H, 5- CH_2), 3.07 (s_{br}, 1H, 3-COH), 2.48 (d, J = 6.3 Hz, 2H, 2- CH_2), 1.86–1.71 (m, 2H, 4- CH_2), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3).

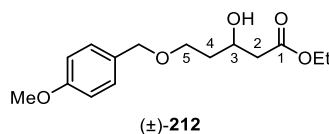
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, ppm): δ_{C} = 172.6 (1-COO), 159.4 (*p*- C_{PMB}), 130.2 (*ipso*- C_{PMB}), 129.5 (2C, 2 x *o*- CH_{PMB}), 114.0 (2C, 2 x *m*- CH_{PMB}), 73.1 (CH_2_{PMB}), 67.8 (5- CH_2), 67.2 (3-CH), 60.7 (OCH_2CH_3), 55.4 ($\text{OCH}_3_{\text{PMB}}$), 41.7 (2- CH_2), 36.1 (4- CH_2), 14.3 (OCH_2CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3484, 2979, 2939, 2916, 2867, 1731, 1613, 1586, 1513, 1464, 1444, 1420, 1371, 1301, 1247, 1209, 1174, 1094, 1033, 945, 820, 618, 593, 523.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}^+$: 305.1359 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺; m/z gefunden: 305.1356.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[334]

(±)-3-Hydroxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-pentansäureethylester (**212**)¹²



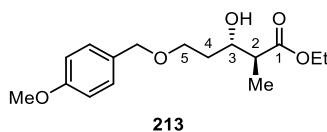
Die Reduktion wurde auf Basis einer Vorschrift von *Qin et al.* durchgeführt.^[415]

Der β -Ketoester **211** (150 mg, 535 μmol , 1.00 Äq.) wurde in trockenem MeOH (14 mL) gelöst und NaBH_4 (21.3 mg, 562 μmol , 1.05 Äq.) wurde bei 0 °C portionsweise hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei 0 °C gerührt, bevor diese durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (sat., aq., 10 mL) beendet wurde. Die verbleibene Lösung wurde mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert, die kombinierten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 5:1) konnte der racemische Alkohol (±)-**212** als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute: 94.0 mg (333 μmol , 62%).

Die analytischen Daten der racemischen Verbindung (±)-**212** sind, mit Ausnahme des Drehwertes, identisch mit denen des optisch aktiven (+)-Enantiomers **212** überein.

¹² Zur Ermittlung des Enantiomerenüberschusses der zuvor gezeigten *Noyori*-Reduktion, mittels chiraler HPLC, wurde das optisch inaktive Racemat durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* hergestellt.

(2*S*,3*S*)-3-Hydroxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylpentansäureethylester (**213**)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Rychnovsky et al.* synthetisiert.^[416]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde der Ester **212** (3.88 g, 13.7 mmol, 1.0 Äq.) in THF (21.8 mL) innerhalb von 20 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu LiHMDS (1M in THF, 31.6 mL, 31.6 mmol, 2.30 Äq.) in THF (93.4 mL) getropft. Zur vollständigen Deprotonierung wurde die Lösung in ein Eisbad überführt und weiter 90 min gerührt. Mel (1.97 mL, 31.6 mmol, 2.30 Äq.) wurde bei gleicher Temperatur zugegeben und nach 2 h wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHSO₄-Lösung (1 M, sat., 50 mL) beendet. Nach Extraktion mit EtOAc (3 x 100 mL) wurden die vereinten organischen Phasen mit *brine* (30 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 5:1 zu 3:1) resultierte im alkylierten Ester **213** (3.37 g, 11.4 mmol, 83%) als farbloses Öl.

Ausbeute: 3.37 g (11.4 mmol, 83%).

R_f-Wert: 0.22 (cHex/EtOAc, 3:1).

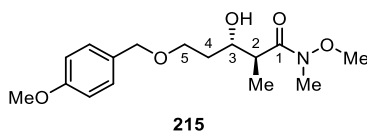
[α]_D²² = +9.3 (c 0.91, CHCl₃).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_H = 7.28–7.20 (m, 2H, 2 x *o*-CH_{PMB}), 6.91–6.83 (m, 2H, 2 x *m*-CH_{PMB}), 4.45 (s, 2H, CH₂_{PMB}), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.91 (ddd, *J* = 9.5, 6.7, 2.9 Hz, 1H, 3-CH), 3.80 (s, 3H, OCH₃_{PMB}), 3.73–3.58 (m, 2H, 5-CH₂), 2.53 (quint, *J* = 7.2 Hz, 1H, 2-CH), 1.87–1.66 (m, 2H, 4-CH₂), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 2-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_C = 175.8 (1-COO), 159.4 (*p*-C_{PMB}), 130.2 (*ipso*-C_{PMB}), 129.5 (2C, 2 x *o*-CH_{PMB}), 114.0 (2C, 2 x *m*-CH_{PMB}), 73.1 (CH₂_{PMB}), 72.5 (3-CH), 68.3 (5-CH₂), 60.6 (OCH₂CH₃), 55.4 (OCH₃_{PMB}), 45.7 (2-CH), 34.0 (4-CH₂), 14.4 (OCH₂CH₃), 13.9 (2-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3511, 2979, 2940, 2912, 2861, 2839, 1730, 1613, 1586, 1513, 1463, 1421, 1371, 1345, 1302, 1248, 1179, 1142, 1094, 1035, 958, 845, 821, 758, 580, 517.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₆H₂₄O₅Na⁺: 319.1516 [M+Na]⁺; *m/z* gefunden: 319.1519.

(2*S*,3*S*)-3-Hydroxy-*N*-methoxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-*N*,2-dimethylpentanamid (**215**)

Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Phansavath et al.* hergestellt.^[417]

N,O-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (3.95 g, 39.7 mmol, 3.50 Äq.) wurde unter Schutzgasatmosphäre in trockenem THF (74 mL) gelöst und *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 32.0 mL, 79.4 mmol, 6.00 Äq.) wurde tropfenweise bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ über 10 min zugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 10 min gerührt, bevor der Ester **213** (3.92 g, 13.2 mmol, 1.00 Äq.) in THF (24 mL) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 25 min zugegeben wurde. Nach 2 h wurde die Reaktion durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (sat., aq., 100 mL) beendet und mit EtOAc (3 x 130 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 2:1 zu 1:1.5) lieferte das *Weinreb*-Amid **215** (4.09 g, 13.1 mmol, 99%) als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 4.09 g (13.1 mmol, 99%).

R_f -Wert: 0.23 (cHex/EtOAc, 1:3).

Schmelzbereich: 39–42 $^{\circ}\text{C}$ (EtOAc).

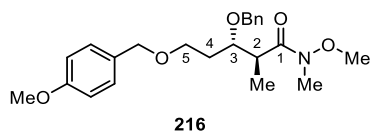
$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ = +11.9 (c 0.74, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, ppm): δ_{H} = 7.27–7.21 (m, 2H, 2 x *o*- CH_{PMB}), 6.89–6.83 (m, 2H, 2 x *m*- CH_{PMB}), 4.46 (d, J = 11.5 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-A}}^{\text{PMB}}$), 4.42 (d, J = 11.5 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-B}}^{\text{PMB}}$), 3.87 (ddd, J = 9.2, 5.9, 3.0 Hz, 1H, 3-CH), 3.80 (s, 3H, $\text{OCH}_3^{\text{PMB}}$), 3.73–3.59 (m, 2H, 5- CH_2), 3.68 (s, 3H, NOCH_3), 3.19 (s, 3H, NCH_3), 3.02–2.88 (m, 1H, 2-CH), 2.87–2.56 (m, 1H, 3-OH), 1.88–1.66 (m, 2H, 4- CH_2), 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 2- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, ppm): δ_{C} = 177.3 (1-CON), 159.4 (*p*- C_{PMB}), 130.4 (*ipso*- C_{PMB}), 129.5 (2C, 2 x *o*- CH_{PMB}), 114.0 (2C, 2 x *m*- CH_{PMB}), 73.1 (CH_2^{PMB}), 72.5 (3-CH), 68.2 (5- CH_2), 61.7 (NOCH_3), 55.4 ($\text{OCH}_3^{\text{PMB}}$), 40.4 (2-CH), 35.1 (4- CH_2), 32.0 (NCH_3), 14.8 (2- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3436, 2937, 2859, 1634, 1614, 1586, 1513, 1462, 1443, 1421, 1388, 1302, 1247, 1176, 1147, 1095, 1034, 993, 951, 821.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{Na}^+$: 334.1625 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; m/z gefunden: 334.1623.

(2*S*,3*S*)-3-(Benzyloxy)-*N*-methoxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-*N*,2-dimethylpentanamid (**216**)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Sarabia et al.* synthetisiert.^[292]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine Lösung des Alkohols **215** (4.01 g, 12.8 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (60 mL) auf 0 °C gekühlt und NaH (60% Dispersion in Mineralöl, 604 mg, 15.1 mmol, 1.17 Äq.) wurde portionsweise zugegeben, gefolgt von der sequentiellen Zugabe von TBAI (50.0 mg, 0.14 mmol, 0.01 Äq.) und BnBr (2.09 mL, 17.6 mmol, 1.37 Äq.). Die Reaktion wurde für 45 min gerührt, bevor diese über Nacht (20 h) auf Raumtemperatur erwärmt wurde. H₂O (150 mL) wurde zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (4 x 120 mL) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 4:1 zu 3:1) gereinigt, um das Benzyl-blockierte β-Hydroxyamid **216** (4.46 g, 11.1 mmol, 86%) als farbloses Öl zu erhalten.

Ausbeute: 4.46 g (11.1 mmol, 86%).

R_f-Wert: 0.25 (cHex/EtOAc, 2:1).

[α]_D²² = −19.3 (c 1.23, CHCl₃).

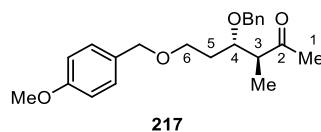
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_H = 7.35–7.20 (m, 7H, 2 x *o*-CH_{PMB}, 5 x CH_{Bn}), 6.90–6.82 (m, 2H, 2 x *m*-CH_{PMB}), 4.52 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH_{2-A} Bn), 4.44 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, CH_{2-B} Bn), 4.44 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH_{2-A} PMB), 4.39 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH_{2-B} PMB), 3.87 (td, *J* = 8.4, 3.0 Hz, 1H, 3-CH), 3.79 (s, 3H, OCH₃ PMB), 3.67–3.52 (m, 2H, 5-CH₂), 3.60 (s, 3H, NOCH₃), 3.26–3.15 (m, 1H, 2-CH), 3.19 (s, 3H, NCH₃), 2.01 (dtd, *J* = 14.4, 7.4, 3.1 Hz, 1H, 4-CH_{2-A}), 1.72 (ddt, *J* = 14.4, 8.3, 5.6 Hz, 1H, 4-CH_{2-B}), 1.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 2-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_C = 176.2 (1-CON), 159.3 (*p*-C_{PMB}), 139.0 (*ipso*-C_{Bn}), 130.7 (*ipso*-C_{PMB}), 129.4 (2C, 2 x *o*-CH_{PMB}), 128.3 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 128.0 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 127.5 (*p*-CH_{Bn}), 113.9 (2C, 2 x *m*-CH_{PMB}), 78.5 (3-CH), 73.2 (CH₂ Bn), 72.7 (CH₂ PMB), 66.4 (5-CH₂), 61.5 (NOCH₃), 55.4 (OCH₃ PMB), 39.8 (2-CH), 32.2 (NCH₃), 31.9 (4-CH₂), 13.6 (2-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2959, 2938, 2906, 2861, 1657, 1613, 1586, 1513, 1497, 1462, 1456, 1443, 1422, 1384, 1302, 1247, 1208, 1174, 1155, 1096, 1068, 1032, 994, 936, 847, 821, 740, 699.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₃H₃₂NO₅⁺: 402.2275 [M+H]⁺; *m/z* gefunden: 402.2273.

(3*S*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylhexan-2-on (**217**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Marco et al.* synthetisiert.^[307]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde zu einer eisgekühlten Lösung des *Weinreb*-Amids **216** (1.50 g, 3.74 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (47 mL) tropfenweise MeMgBr (3 M in Diethylether, 4.86 mL, 14.6 mmol, 3.90 Äq.) innerhalb von 3 min bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gegeben. Nach 1 h bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde der Kolbeninhalt für 1 h auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt, bevor die Reaktion durch Zugabe von NH_4Cl (sat., aq., 100 mL) beendet wurde. Der Rückstand wurde in H_2O (50 mL) and Diethylether (50 mL) aufgenommen, und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert (3 x 50 mL). Anschließendes Trocknen (MgSO_4), Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels lieferte das Rohprodukt, welches säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 4:1) gereinigt wurde. Das Keton **217** (1.30 g, 3.64 mmol, 97%) wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 1.30 g (3.64 mmol, 97%).

R_f -Wert: 0.25 (cHex/EtOAc, 4:1).

$[\alpha]_D^{23}$ = -0.20 (c 1.00, CHCl_3).

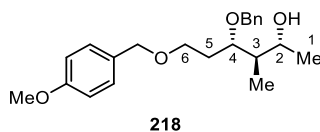
$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ_{H} = 7.36–7.18 (m, 7H, 2 x $o\text{-CH}_{\text{PMB}}$, 5 x CH_{Bn}), 6.92–6.85 (m, 2H, 2 x $m\text{-CH}_{\text{PMB}}$), 4.43 (d, J = 11.5 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-A Bn}}$), 4.39 (d, J = 11.5 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-B Bn}}$), 4.37 (d, J = 11.5 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-A PMB}}$), 4.31 (d, J = 11.5 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-B PMB}}$), 3.81 (td, J = 7.2, 3.7 Hz, 1H, 4-CH), 3.73 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{PMB}}$), 3.48–3.42 (m, 2H, 6- CH_2), 2.92 (quint, J = 6.9 Hz, 1H, 3-CH), 2.08 (s, 3H, 1- CH_3), 1.70–1.54 (m, 2H, 5- CH_2), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 3- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ_{C} = 210.3 (2-CO), 158.7 ($p\text{-C}_{\text{PMB}}$), 138.5 ($\text{ipso-C}_{\text{Bn}}$), 130.4 ($\text{ipso-C}_{\text{PMB}}$), 129.2 (2C, 2 x $o\text{-CH}_{\text{PMB}}$), 128.2 (2C, 2 x $m\text{-CH}_{\text{Bn}}$), 127.6 (2C, 2 x $o\text{-CH}_{\text{Bn}}$), 127.4 ($p\text{-CH}_{\text{Bn}}$), 113.6 (2C, 2 x $m\text{-CH}_{\text{PMB}}$), 76.7 (4-CH), 71.6 (CH_2_{PMB}), 70.8 (CH_2_{Bn}), 65.4 (6- CH_2), 55.0 ($\text{OCH}_3_{\text{PMB}}$), 49.4 (3-CH), 30.5 (5- CH_2), 29.2 (1- CH_3), 11.0 (3- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2935, 2897, 2862, 2839, 1711, 1615, 1586, 1512, 1455, 1433, 1423, 1402, 1359, 1302, 1247, 1209, 1174, 1095, 1063, 1033, 952, 847, 820, 740, 699, 593.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}^+$: 379.1880 $[\text{M}+\text{H}]^+$; m/z gefunden: 379.1874.

(2*R*,3*R*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylhexan-2-ol (**218**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *McGarvey et al.* synthetisiert.^[308]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde zu einer eisgekühlten Lösung des Ketons **217** (1.18 g, 3.32 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (118 mL) tropfenweise L-Selektrid® (1 M in THF, 8.30 mL, 8.30 mmol, 2.50 Äq.) innerhalb von 15 min bei –20 °C gegeben und für weitere 2 h gerührt. Nachdem die Reaktion durch Zugabe von NH₄Cl (sat., aq., 100 mL) beendet wurde, wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittels unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde als Mischung (94:6) der diastereomeren Alkohole **218** and **219** erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 4:1 zu 3:1) konnte das gewünschte 1,3-*syn*-Diol **218** (0.95 g, 2.65 mmol, 80%) und eine Mischung beider Diastereomere **218** und **219** (0.19 g, 0.52 mmol, 16%) als farblose Öle erhalten werden.

Ausbeute: 0.95 g (2.65 mmol, 80%).

R_f-Wert: 0.13 (cHex/EtOAc, 3:1).

[α]_D²² = –29.0 (c 1.01, CHCl₃).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_H = 7.35–7.17 (m, 7H, 2 x *o*-CH_{PMB}, 5 x CH_{Bn}), 6.91–6.85 (m, 2H, 2 x *m*-CH_{PMB}), 4.44 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH_{2-A Bn}), 4.37 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH_{2-A PMB}), 4.37 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, 2-OH), 4.31 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH_{2-B PMB}), 4.30 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH_{2-B Bn}), 3.76–3.68 (m, 1H, 4-CH), 3.73 (s, 3H, OCH_{3 PMB}), 3.57–3.40 (m, 3H, 2-CH, 6-CH₂), 1.86–1.71 (m, 2H, 3-CH, 5-CH_{2-A}), 1.58–1.46 (m, 1H, 5-CH_{2-B}), 1.03 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 1-CH₃), 0.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 3-CH₃).

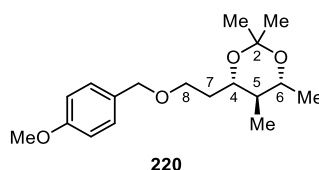
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_C = 158.6 (*p*-C_{PMB}), 139.1 (*ipso*-C_{Bn}), 130.6 (*ipso*-C_{PMB}), 129.2 (2C, 2 x *o*-CH_{PMB}), 128.1 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 127.5 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 127.2 (*p*-CH_{Bn}), 113.6 (2C, 2 x *m*-CH_{PMB}), 76.3 (4-CH), 71.5 (CH_{2 PMB}), 70.2 (CH_{2 Bn}), 67.0 (2-CH), 66.5 (6-CH₂), 55.0 (OCH_{3 PMB}), 41.9 (3-CH), 29.4 (5-CH₂), 21.2 (1-CH₃), 10.1 (3-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3405, 2965, 2934, 2873, 1613, 1586, 1513, 1454, 1368, 1302, 1248, 1209, 1174, 1091, 1068, 1036, 937, 81, 738, 699.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₂H₃₀O₄Na⁺: 381.2036 [M+H]⁺; *m/z* gefunden: 381.2033.

Die analytischen Daten des 1,3-*syn*-Diols **218** sind hier angegeben, wohingegen die analytischen Daten des 1,3-*anti*-Diols **219** in der Stufe der Reduktion unter *Luche*-Bedingungen beschrieben werden.

(4*S*,5*R*,6*R*)-4-(2-((4-Methoxybenzyl)oxy)ethyl)-2,2,5,6-tetramethyl-1,3-dioxan (**220**)¹³



Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Frejd et al.* hergestellt.^[309]

Der sekundäre Alkohol **218** (50.0 mg, 139 μmol , 1.00 Äq.) wurde in entgastem MeOH (2.0 mL) gelöst, gefolgt von der Zugabe von 10% Pd/C (22.3 mg, 20.9 μmol , 0.15 Äq.). Die Suspension wurde bei Raumtemperatur unter H_2 -Atmosphäre (5 bar) gerührt, bis ein vollständiger Umsatz (20 h) des Startmaterials **218** mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie beobachtet wurde. Die Reaktionsmischung wurde über Celite® filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das resultierende Diol wurde in 2,2-Dimethoxypropan (0.86 mL) aufgenommen und mit Camphersulfonsäure (3.24 mg, 14.0 μmol , 0.10 Äq.) versetzt. Nach 2 h wurde die Reaktionsmischung durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (sat., aq., 5 mL) beendet und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC (MN C_{18} -HTEC, isokratisch 70% MeCN in H_2O , 20 min) gereinigt. Das Acetonid **220** des *syn*-1,3-Diols (22.0 mg, 71.0 μmol , 51%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute: 22.0 mg (71.0 μmol , 51%).

R_f -Wert: 0.60 (cHex/EtOAc, 2:1).

t_R -Wert (HPLC): 8.7 min (MN C_{18} -HTEC, isokratisch 70% MeCN in H_2O).

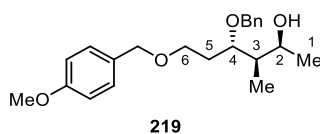
$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO-d_6 , ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.25\text{--}7.20$ (m, 2H, 2 x *o*- CH_{PMB}), 6.92–6.87 (m, 2H, 2 x *m*- CH_{PMB}), 4.39 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-A PMB}}$), 4.32 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-B PMB}}$), 3.73 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{PMB}}$), 3.60–3.53 (m, 2H, 4-CH, 6-CH), 3.46–3.41 (m, 2H, 8- CH_2), 1.88 (dtd, $J = 13.9, 7.7, 2.3$ Hz, 1H, 7- $\text{CH}_2\text{-A}$), 1.47–1.39 (m, 1H, 7- $\text{CH}_2\text{-B}$), 1.35 (s, 3H, 2- CH_3_{ax}), 1.22 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3_{\text{Äq.}}$), 1.10–1.01 (m, 1H, 5-CH), 1.06 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 6- CH_3), 0.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 5- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d_6 , ppm): $\delta_{\text{C}} = 158.6$ (*p*- C_{PMB}), 130.6 (*ipso*- C_{PMB}), 129.1 (2C, 2 x *o*- CH_{PMB}), 113.6 (2C, 2 x *m*- CH_{PMB}), 97.3 (2- C_q), 71.6 (CH_2_{PMB}), 70.7 (4-CH), 69.9 (6-CH), 65.6 (8- CH_2), 55.1 ($\text{OCH}_3_{\text{PMB}}$), 40.6 (5-CH), 33.0 (7- CH_2), 30.0 (2- $\text{CH}_3_{\text{Äq.}}$), 19.8 (6- CH_3), 19.7 (2- CH_3_{ax}), 12.1 (5- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2990, 2935, 2857, 1613, 1513, 1462, 1379, 1301, 1246, 1201, 1177, 1156, 1121, 1089, 1060, 1036, 995, 978, 919, 821, 519$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}^+$: 331.1880 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; m/z gefunden: 331.1881.

¹³ Diese Verbindung wurde durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

(2*S*,3*R*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylhexan-2-ol (**219**)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Crimmins et al.* synthetisiert.^[418]

Das Keton **217** (1.09 g, 3.05 mmol, 1.00 Äq.) wurde unter Schutzgasatmosphäre in trockenem MeOH (56 mL) gelöst und $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1.10 g, 2.96 mmol, 0.97 Äq.) bei 0 °C zugegeben. Nach 30 min wurde NaBH_4 (0.11 g, 2.96 mmol, 0.97 Äq.) portionsweise hinzugefügt und für weitere 2 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (sat., aq., 40 mL) gequencht und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Dies resultierte in einer 69:31 Mischung beider Diastereomere **218** und **219**, die säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 4:1 zu 3:1) getrennt wurde. Das *anti*-1,3-Diol **219** (0.71 g, 1.99 mmol, 65%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute: 0.71 g (1.99 mmol, 65%).

R_f-Wert: 0.23 (cHex/EtOAc, 2:1).

[α]_D²³ = -7.9 (c 1.05, CHCl_3).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ_{H} = 7.35–7.17 (m, 7H, 2 x *o*- CH_{PMB} , 5 x CH_{Bn}), 6.92–6.85 (m, 2H, 2 x *m*- CH_{PMB}), 4.49 (d, J = 11.5 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-A Bn}}$), 4.36 (d, J = 11.5 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-A PMB}}$), 4.32 (d, J = 11.5 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-B Bn}}$), 4.29 (d, J = 11.5 Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{-B PMB}}$), 4.27 (d, J = 5.0 Hz, 1H, 2-OH), 3.74–3.65 (m, 1H, 2-CH), 3.73 (s, 3H, $\text{OCH}_3_{\text{PMB}}$), 3.55–3.42 (m, 3H, 4-CH, 6- CH_2), 1.77 (dtd, J = 15.1, 7.6, 2.7 Hz, 1H, 5- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 1.65–1.46 (m, 2H, 3-CH, 5- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 1- CH_3), 0.81 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 3- CH_3).

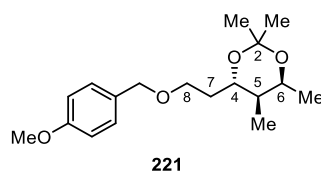
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ_{C} = 158.6 (*p*- C_{PMB}), 139.1 (*ipso*- C_{Bn}), 130.6 (*ipso*- C_{PMB}), 129.2 (2C, 2 x *o*- CH_{PMB}), 128.1 (2C, 2 x *m*- CH_{Bn}), 127.6 (2C, 2 x *o*- CH_{Bn}), 127.2 (*p*- CH_{Bn}), 113.6 (2C, 2 x *m*- CH_{PMB}), 77.2 (4-CH), 71.5 ($\text{CH}_{2_{\text{PMB}}}$), 70.8 ($\text{CH}_{2_{\text{Bn}}}$), 66.1 (6- CH_2), 66.0 (2-CH), 55.0 ($\text{OCH}_3_{\text{PMB}}$), 42.2 (3-CH), 30.6 (5- CH_2), 21.9 (1- CH_3), 9.2 (3- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3474, 2968, 2935, 2866, 1613, 1513, 1455, 1366, 1302, 1248, 1173, 1090, 1065, 1037, 738, 699.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}^+$: 381.2036 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; m/z gefunden: 381.2043.

Die analytischen Daten des 1,3-*anti*-Diols **219** sind hier angegeben, wohingegen die analytischen Daten des 1,3-*syn*-Diols **218** zuvor in der Stufe der L-Selektid® Reduktion aufgeführt wurden.

(4*S*,5*R*,6*S*)-4-(2-((4-Methoxybenzyl)oxy)ethyl)-2,2,5,6-tetramethyl-1,3-dioxan (**221**)¹⁴



Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Frejd et al.* hergestellt.^[309]

Der sekundäre Alkohol **219** (50.0 mg, 139 μmol , 1.00 Äq.) wurde in entgastem MeOH (2.0 mL) gelöst, gefolgt von der Zugabe von 10% Pd/C (22.3 mg, 20.9 μmol , 0.15 Äq.). Die Suspension wurde unter H₂-Atmosphäre (5 bar) über Nacht (20 h) bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite® filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das resultierende Diol wurde in 2,2-Dimethoxypropan (0.86 mL) aufgenommen und mit Camphersulfonsäure (3.24 mg, 14.0 μmol , 0.10 Äq.) versetzt. Nach 2 h wurde die Reaktionsmischung durch Zugabe von NaHCO₃-Lösung (sat., aq., 5 mL) beendet und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC (MN C₁₈-HTEC, isokratisch 65% MeCN in H₂O, 20 min) gereinigt. Zusätzlich zum Startmaterial **219** (23.0 mg, 65.0 μmol , 47%) wurde das Acetonid **221** des *anti*-1,3-Diols (13.3 mg, 43.1 mmol, 31%) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 23.0 mg (65.0 μmol , 47%).

R_f-Wert: 0.68 (cHex/EtOAc, 2:1).

t_R-Wert (HPLC): 12.3 min (MN C₁₈-HTEC, isokratisch 65% MeCN in H₂O).

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_{H} = 7.25–7.20 (m, 2H, 2 x *o*-CH_{PMB}), 6.91–6.87 (m, 2H, 2 x *m*-CH_{PMB}), 4.38 (d, J = 11.6 Hz, 1H, CH_{2-A} PMB), 4.33 (d, J = 11.6 Hz, 1H, CH_{2-B} PMB), 3.97 (qd, J = 6.6, 5.3 Hz, 1H, 6-CH), 3.73 (s, 3H, OCH₃ PMB), 3.43 (dd, J = 7.5, 5.2 Hz, 2H, 8-CH₂), 3.31 (ddd, J = 9.5, 8.2, 3.1 Hz, 1H, 4-CH), 1.78 (dtd, J = 14.0, 7.5, 3.0 Hz, 1H, 7-CH_{2-A}), 1.63–1.51 (m, 2H, 7-CH_{2-B}, 5-CH), 1.22 (s, 3H, 2-CH_{3A}), 1.18 (s, 3H, 2-CH_{3A}), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 6-CH₃), 0.73 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 5-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_{C} = 158.7 (*p*-C_{PMB}), 130.6 (*ipso*-C_{PMB}), 129.2 (2C, 2 x *o*-CH_{PMB}), 113.6 (2C, 2 x *m*-CH_{PMB}), 99.7 (2-C_q), 71.6 (CH₂ PMB), 70.9 (4-CH), 66.0 (8-CH₂), 64.3 (6-CH), 55.0 (OCH₃ PMB), 39.8 (5-CH), 34.2 (7-CH₂), 25.0 (2-CH_{3A}), 23.9 (2-CH_{3B}), 16.5 (6-CH₃), 11.4 (5-CH₃).

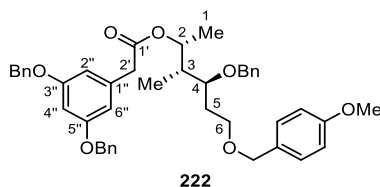
IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2982, 2936, 2873, 1613, 1514, 1461, 1379, 1302, 1247, 1230, 1184, 1151, 1097, 1036, 1010, 821.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₈H₂₈O₄Na⁺: 331.1880 [M+Na]⁺; m/z gefunden: 331.1873.

¹⁴ Diese Verbindung wurde durch [REDACTED] unter der Anleitung von Kevin Seipp synthetisiert.

5.2.4 Vorschriften zu Kapitel 3.1.4

(2*R*,3*R*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylhexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**222**)¹⁵



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al.* synthetisiert.^[131]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine Lösung aus *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (0.25 M in CH₂Cl₂, 10.5 mL, 2.62 mmol, 1.20 Äq.) tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung aus Hexan-2-ol **218** (783 mg, 2.19 mmol, 1.00 Äq.), (3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)essigsäure (**72**, 837 mg, 2.40 mmol, 1.10 Äq.) und 4-(Dimethylamino)pyridin (53.4 mg, 437 µmol, 0.20 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (72 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde bei 0 °C für 3 h gerührt, bevor erneut *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (0.25 M in CH₂Cl₂, 1.75 mL, 0.44 mmol, 0.20 Äq.) und 4-(Dimethylamino)pyridin (26.7 mg, 218 µmol, 0.10 Äq.) zugegeben wurden. Über Nacht (20 h) wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung (sat., aq., 100 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 5:1) gereinigt, sodass der Ester **222** (1.50 g, 2.18 mmol, 99%) als farbloser Feststoff erhalten wurde.

Ausbeute: 1.50 g (2.18 mmol, 99%).

R_f-Wert: 0.45 (cHex/EtOAc, 3:1).

Schmelzbereich: 70–73 °C (EtOAc).

[α]_D²³ = –26.8 (c 0.95, CHCl₃).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, MeCN-d₃, ppm): δ_H = 7.42–7.21 (m, 15H, CH_{arom}), 7.21–7.15 (m, 2H, 2 x *o*-CH_{PMB}), 6.86–6.80 (m, 2H, 2 x *m*-CH_{PMB}), 6.54–6.47 (m, 3H, 2''-CH, 4''-CH, 6''-CH), 5.00 (s, 4H, 3''-CH₂Bn, 5''-CH₂Bn), 4.84 (dq, *J* = 8.0, 6.3 Hz, 1H, 2-CH), 4.40 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, 4-CH_{2-A}Bn), 4.32 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, 6-CH_{2-A}PMB), 4.27 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, 6-CH_{2-B}PMB), 4.24 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, 4-CH_{2-B}Bn), 3.71 (s, 3H, OCH₃PMB), 3.53–3.33 (m, 5H, 4-CH, 6-CH₂, 2'-CH₂), 2.13–2.01 (m, 1H, 3-CH), 1.66 (dddd, *J* = 14.1, 8.1, 7.1, 2.7 Hz, 1H, 5-CH_{2-A}), 1.53 (dddd, *J* = 14.1, 9.3, 6.2, 4.7 Hz, 1H, 5-CH_{2-B}), 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 1-CH₃), 0.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 3-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, MeCN-d₃, ppm): δ_C = 171.4 (1'-COO), 160.9 (2C, 3''-, 5''-C), 160.1 (*p*-C_{PMB}), 140.1 (*ipso*-4-C_{Bn}), 138.2 (2C, *ipso*-3'', *ipso*-5''-C_{Bn}), 138.1 (*ipso*-1''-C), 131.9 (*ipso*-C_{PMB}), 130.3 (2C, 2 x *o*-CH_{PMB}), 129.5 (4C, 2 x *m*-3'', 2 x *m*-5''-CH_{Bn}), 129.2 (2C, 2 x CH_{arom}), 128.9 (2C, 2 x CH_{arom}), 128.8 (2C, 2 x *o*-4-CH_{Bn}), 128.7 (4C, 2 x *o*-3'', 2 x *o*-5''-CH_{Bn}), 128.4 (*p*-4-CH_{Bn}), 114.5 (2C, 2 x *m*-CH_{PMB}), 109.6

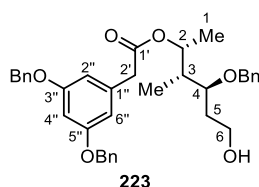
¹⁵ Diese Verbindung wurde durch [REDACTED] unter der Anleitung von Kevin Seipp synthetisiert.

(2C, 2''-, 6''-CH), 101.4 (4''-C), 77.2 (4-CH), 72.9 (2-CH), 72.9 (6-CH₂ PMB), 71.9 (4-CH₂ Bn), 70.7 (2C, 3''-, 5''-CH₂ Bn), 67.5 (6-CH₂), 55.8 (OCH₃ PMB), 42.3 (2'-CH₂), 40.7 (3-CH), 30.8 (5-CH₂), 17.9 (1-CH₃), 10.4 (3-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3033, 2935, 2866, 1727, 1594, 1512, 1498, 1453, 1377, 1344, 1292, 1247, 1211, 1156, 1086, 1060, 1030, 950, 828, 737, 698.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₄₄H₄₈O₇Na⁺: 711.3292 [M+Na]⁺; m/z gefunden: 711.3294.

(2*R*,3*R*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-6-hydroxy-3-methylhexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**223**)¹⁶



Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von Tauber hergestellt.^[229]

Der PMB-Ether **222** (1.34 g, 1.95 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem CH₂Cl₂ (60 mL) gelöst und Phosphatpuffer (pH = 7.63 mM, 3 mL) hinzugegeben. Nach der Zugabe von DDQ (0.49 g, 2.15 mmol, 1.10 Äq.) wurde die Reaktion für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor erneut DDQ (44.3 mg, 0.20 mmol, 0.10 Äq.) zugegeben wurde. Nach weiteren 30 min wurde die Reaktion durch Zugabe von H₂O (300 mL) beendet und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (4 x 100 mL) extrahiert, getrocknet (MgSO₄) und filtriert. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 3:1 zu 2:1) gereinigt, sodass der primäre Alkohol **223** (0.91 g, 1.60 mmol, 82%) als farbloses Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 0.91 g (1.60 mmol, 82%).

R_f-Wert: 0.13 (cHex/EtOAc, 3:1).

[α]_D²³ = -28.5 (c 0.85, CHCl₃).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_H = 7.44–7.22 (m, 15H, CH_{arom}), 6.59–6.51 (m, 3H, 2''-CH, 4''-CH, 6''-CH), 5.04 (s, 4H, 3''-CH₂ Bn, 5''-CH₂ Bn), 4.84 (pseudo-quint, J = 6.3 Hz, 1H, 2-CH), 4.40 (d, J = 11.6 Hz, 1H, 4-CH_{2-A} Bn), 4.40 (t, J = 5.3 Hz, 1H, 6-OH), 4.32 (d, J = 11.6 Hz, 1H, 4-CH_{2-B} Bn), 3.55 (s, 2H, 2'-CH₂), 3.53–3.37 (m, 3H, 4-CH, 6-CH₂), 2.07–1.97 (m, 1H, 3-CH), 1.62–1.42 (m, 2H, 5-CH₂), 1.10 (d, J = 6.3 Hz, 3H, 1-CH₃), 0.80 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 3-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_C = 170.1 (1'-COO), 159.4 (2C, 3''-, 5''-C), 138.9 (*ipso*-4-C_{Bn}), 136.9 (2C, *ipso*-3'', *ipso*-5''-C_{Bn}), 136.6 (*ipso*-1''-C), 128.4 (4C, 2 x *m*-3'', 2 x *m*-5''-CH_{Bn}), 128.2 (2C, 2 x CH_{arom}), 127.8 (2C, 2 x CH_{arom}), 127.7 (4C, 2 x *o*-3'', 2 x *o*-5''-CH_{Bn}), 127.5 (2C, 2 x *o*-4-CH_{Bn}),

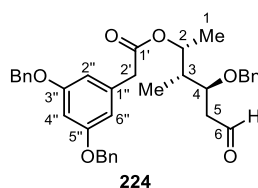
¹⁶ Diese Verbindung wurde durch [REDACTED] unter der Anleitung von Kevin Seipp synthetisiert.

127.3 (*p*-4-CH_{Bn}), 108.5 (2C, 2''-, 6''-CH), 100.2 (4''-C), 76.2 (4-CH), 71.4 (2-CH), 70.4 (4-CH_{2Bn}), 69.3 (2C, 3''-, 5''-CH_{2Bn}), 57.8 (6-CH₂), 41.0 (2'-CH₂), 39.3 (3-CH), 33.0 (5-CH₂), 16.8 (1-CH₃), 10.0 (3-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3447, 3064, 3032, 2940, 2878, 1727, 1594, 1497, 1453, 1378, 1291, 1250, 1213, 1159, 1117, 1058, 1029, 965, 834, 737, 698.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₆H₄₀O₆Na⁺: 591.2717 [M+Na]⁺; *m/z* gefunden: 591.2704.

(2*R*,3*R*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-3-methyl-6-oxohexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**224**)¹⁷



Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Pannecoucke et al.* hergestellt.^[289]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde der primäre Alkohol **223** (0.91 g, 1.60 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem MeCN (44 mL) gelöst, IBX (1.12 g, 3.99 mmol, 2.50 Äq.) zugegeben und die Suspension über aktiviertem 3 Å Molsieb (0.50 g) gerührt. Nach 2 h erfolgte die nochmalige Zugabe von IBX (223 mg, 798 µmol, 0.50 Äq.), bevor nach 4 h Reaktionszeit das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Der Rückstand wurde in EtOAc (50 mL) suspendiert und über *Celite*[®] filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 3:1) konnte der Aldehyd **224** (0.90 g, 1.60 mmol, 100%) als gelb-grünliches Öl isoliert werden.

Ausbeute: 0.90 g (1.60 mmol, 100%).

R_f-Wert: 0.43 (cHex/EtOAc, 3:1).

[α]_D²² = -13.1 (c 0.78, CHCl₃).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_H = 9.57–9.52 (m, 1H, 6-CHO), 7.45–7.19 (m, 15H, CH_{arom}), 6.60–6.50 (m, 3H, 2''-CH, 4''-CH, 6''-CH), 5.04 (s, 4H, 3''-CH_{2Bn}, 5''-CH_{2Bn}), 4.81 (pseudo-quint, *J* = 6.3 Hz, 1H, 2-CH), 4.41 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, 4-CH_{2-A Bn}), 4.33 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, 4-CH_{2-B Bn}), 3.90 (ddd, *J* = 8.0, 5.1, 4.1 Hz, 1H, 4-CH), 3.61–3.51 (m, 2H, 2'-CH₂), 2.47–2.35 (m, 2H, 5-CH₂), 2.11 (pseudo-td, *J* = 7.1, 5.0 Hz, 1H, 3-CH), 1.13 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 1-CH₃), 0.80 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 3-CH₃).

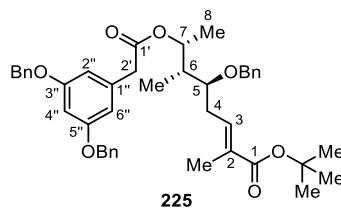
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_C = 202.2 (6-CHO), 170.2 (1'-COO), 159.5 (2C, 3''-, 5''-C), 138.3 (*ipso*-4-C_{Bn}), 136.9 (2C, *ipso*-3'', *ipso*-5''-C_{Bn}), 136.6 (*ipso*-1''-C), 128.4 (4C, 2 x *m*-3'', 2 x *m*-5''-CH_{Bn}), 128.2 (2C, 2 x CH_{arom}), 127.8 (2C, 2 x CH_{arom}), 127.7 (4C, 2 x *o*-3'', 2 x *o*-5''-CH_{Bn}), 127.6 (2C, 2 x *o*-4-CH_{Bn}), 127.5 (*p*-4-CH_{Bn}), 108.5 (2C, 2''-, 6''-CH), 100.2 (4''-C), 74.0 (4-CH), 71.4 (2-CH), 70.2 (4-CH_{2Bn}), 69.3 (2C, 3''-, 5''-CH_{2Bn}), 44.1 (5-CH₂), 41.0 (2'-CH₂), 39.1 (3-CH), 17.0 (1-CH₃), 10.0 (3-CH₃).

¹⁷ Diese Verbindung wurde durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3065, 3032, 2980, 2932, 2885, 1727, 1594, 1495, 1453, 1379, 1344, 1291, 1248, 1214, 1160, 1119, 1059, 1029, 952, 832, 739, 698.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Na}^+$: 589.2561 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; m/z gefunden: 589.2557.

(5*S*,6*R*,7*R*,*E*)-5-(Benzyloxy)-7-(2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (**225**)¹⁸



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Jiang* und *Chen et al.* synthetisiert.^[191]

Phosphoniumylid **183** (704 mg, 1.80 mmol, 1.20 Äq.) wurde zu einer Lösung des Aldehyds **224** (851 mg, 1.50 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (60 mL) gegeben. Nach 3 h bei Raumtemperatur wurde erneut Phosphoniumylid **183** (117 mg, 0.30 mmol, 0.20 Äq.) zugesetzt und die Lösung über Nacht (20 h) gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 15:1 zu 10:1) gereinigt, sodass der ungesättigte *tert*-Butylester **225** (978 mg, 1.44 mmol, 96%) als farbloses Öl in einem *E/Z*-Verhältnis von >95:5 erhalten wurde.

Ausbeute: 978 mg (1.44 mmol, 96%).

R_f -Wert: 0.40 (cHex/EtOAc, 10:1).

$[\alpha]_D^{23}$ = -6.5 (c 0.95, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, MeCN-d_3 , ppm): δ_{H} = 7.43–7.23 (m, 15H, CH_{arom}), 6.69 (tq, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H, 3-CH), 6.53–6.48 (m, 3H, 2''-CH, 4''-CH, 6''-CH), 5.02 (s, 4H, 3''- CH_2 Bn, 5''- CH_2 Bn), 4.96 (pseudo-quint, J = 6.4 Hz, 1H, 7-CH), 4.42 (d, J = 11.3 Hz, 1H, 5- CH_2 -A Bn), 4.37 (d, J = 11.3 Hz, 1H, 5- CH_2 -B Bn), 3.50 (s, 2H, 2'- CH_2), 3.45 (ddd, J = 7.5, 5.8, 4.1 Hz, 1H, 5-CH), 2.39–2.22 (m, 2H, 4- CH_2), 2.05 (pseudo-td, J = 7.0, 5.8 Hz, 1H, 6-CH), 1.72–1.70 (m, 3H, 2- CH_3), 1.43 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 8- CH_3), 0.86 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 6- CH_3).

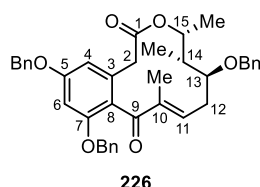
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, MeCN-d_3 , ppm): δ_{C} = 171.4 (1'-COO), 167.9 (1-COO^tBu), 160.9 (2C, 3''-, 5''-C), 139.8 (*ipso*-5- C_{Bn}), 138.7 (3-CH), 138.2 (2C, *ipso*-3'', *ipso*-5''- C_{Bn}), 138.0 (*ipso*-1''-C), 131.2 (2-C), 129.5 (4C, 2 x *m*-3'', 2 x *m*-5''- CH_{Bn}), 129.3 (2C, 2 x CH_{arom}), 128.9 (2C, 2 x CH_{arom}), 128.8 (2C, 2 x *o*-5- CH_{Bn}), 128.7 (4C, 2 x *o*-3'', 2 x *o*-5''- CH_{Bn}), 128.5 (*p*-5- CH_{Bn}), 109.5 (2C, 2'', 6''-CH), 101.5 (4''-C), 80.5 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 79.6 (5-CH), 72.7 (7-CH), 71.9 (5- CH_2 Bn), 70.7 (2C, 3''-, 5''- CH_2 Bn), 42.4 (2'- CH_2), 41.0 (6-CH), 30.0 (4- CH_2), 28.3 (3C, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 17.1 (8- CH_3), 12.9 (2- CH_3), 10.6 (6- CH_3).

¹⁸ Diese Verbindung wurde durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3064, 3033, 2977, 2931, 2881, 1730, 1703, 1650, 1595, 1498, 1453. 1368, 1344, 1291, 1250, 1216, 1158, 1113, 1085, 1061, 1029, 1001, 957, 852, 737, 698.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{O}_7\text{NH}_4^+$: 696.3895 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$; m/z gefunden: 696.3888.

(13*S*,14*R*,15*R*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**226**)¹⁹



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Roberts et al.* und *Opatz et al.* synthetisiert.^[197,362]

Eine Lösung aus Trifluoressigsäure (71.7 mL), Trifluoressigsäureanhydrid (35.8 mL) und CH_2Cl_2 (2207 mL) wurde in einem 4 L Kolben auf -8°C vorgekühlt und (5*S*,6*R*,7*R*,*E*)-5-(Benzyloxy)-7-(2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (**225**) (1.02 g, 1.50 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (55 mL) langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 1 d bei -8°C stehen gelassen, bevor diese schrittweise auf 0°C und dann auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Nach weiteren 3 d Reaktionszeit wurde die Reaktion durch die vorsichtige Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (sat., aq.) neutralisiert und die organische Phase gewaschen (3 x 100 mL). Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 10:1 zu 6:1) konnte das 12-gliedrige Makrolacton **226** (575 mg, 0.95 mmol, 63%) als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute: 575 mg (0.95 mmol, 63%).

R_f -Wert: 0.40 (cHex/EtOAc, 4:1, 1% AcOH).

$[\alpha]_D^{22}$ = +54.0 (c 0.82, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, MeCN-d_3 , ppm): δ_{H} = 7.48–7.16 (m, 15H, CH_{arom}), 6.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H, 6-CH), 6.56–6.46 (m, 1H, 4-CH), 6.41–6.29 (m, 1H, 11-CH), 5.06 (s, 2H, 5- CH_2_{Bn}), 5.04 (s, 2H, 7- CH_2_{Bn}), 4.65 (pseudo-quint, J = 6.3 Hz, 1H, 15-CH), 4.50–4.42 (m, 2H, 13- CH_2_{Bn}), 3.73 (ddd, J = 9.7, 3.1, 0.8 Hz, 1H, 13-CH), 3.35–3.11 (m, 2H, 2- CH_2), 2.69 (dt, J = 15.6, 9.6 Hz, 1H, 12- CH_2_{A}), 2.57–2.42 (m, 1H, 12- CH_2_{B}), 1.99–1.94 (m, 1H, 14-CH), 1.86 (s, 3H, 10- CH_3), 1.08–0.96 (m, 3H, 15- CH_3), 0.89 (d, J = 7.3 Hz, 3H, 14- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, MeCN-d_3 , ppm): δ_{C} = 199.4 (9-CO), 170.4 (1-COO), 160.6 (5-C), 157.4 (7-C), 149.6 (11-CH), 139.8 (*ipso*-13- C_{Bn}), 137.9 (*ipso*-7- C_{Bn}), 137.9 (*ipso*-5- C_{Bn}), 137.6 (10-C), 134.3 (3-C), 129.5 (2C, 2 x *m*- CH_{Bn}), 129.4 (2C, 2 x *m*- CH_{Bn}), 129.2 (2C, 2 x *m*- CH_{Bn}), 129.0 (*p*- CH_{Bn}), 128.9 (*p*- CH_{Bn}), 128.7 (2C, 2 x *o*- CH_{Bn}), 128.6 (2C, 2 x *o*- CH_{Bn}), 128.4 (*p*- CH_{Bn}), 128.3 (2C, 2 x *o*- CH_{Bn}), 125.0 (8-C), 108.1

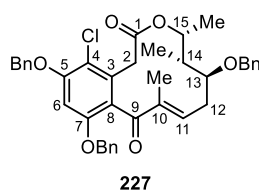
¹⁹ Diese Verbindung wurde durch [REDACTED] unter der Anleitung von Kevin Seipp synthetisiert.

(4-CH), 100.8 (6-CH), 78.2 (13-CH), 73.7 (15-CH), 71.4 (13-CH₂ Bn), 70.9 (7-CH₂ Bn), 70.8 (5-CH₂ Bn), 43.5 (14-CH), 39.9 (2-CH₂), 33.0 (12-CH₂), 18.6 (15-CH₃), 14.2 (14-CH₃), 10.5 (10-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3064, 3031, 2978, 2935, 2879, 1726, 1639, 1603, 1583, 1497, 1454, 1431, 1376, 1340, 1296, 1263, 1231, 1170, 1147, 1089, 1067, 1028, 1005, 965, 834, 738, 697.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₃₉H₄₁O₆⁺: 605.2898 [M+H]⁺; m/z gefunden: 605.2892.

(13*S*,14*R*,15*R*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**227**)²⁰



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al.* synthetisiert.^[362]

Zu einer Lösung des Makrolactons **226** (574 mg, 949 μ mol, 1.00 Äq.) in trockenem DMF (45 mL) wurde Trifluoressigsäure (110 μ L, 1.42 mmol, 1.50 Äq.) und eine frisch hergestellte Lösung von *N*-Chlorosuccinimid (100 mM in DMF, 5.70 mL, 570 μ mol, 0.60 Äq.) innerhalb von 15 min bei Raumtemperatur zugegeben. Nach weiterer Zugabe von *N*-Chlorosuccinimid (Tag 2: 100 mM in DMF, 2.85 mL, 285 μ mol, 0.30 Äq.; Tag 3: 100 mM in DMF, 1.14 mL, 114 μ mol, 0.12 Äq.) und Trifluoressigsäure (Tag 3: 11.0 μ L, 0.14 mmol, 0.15 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch nach nahezu vollständiger Umsetzung des Ausgangsmaterials an Tag 5 durch Zugabe von H₂O (50 mL) gequencht. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (4 x 100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 8:1 zu 6:1) gereinigt und das chlorierte Makrolacton **227** wurde zusammen mit der Startverbindung **226** (609 mg, 100% *brsm*, Verhältnis von 94:6) als nicht trennbares Gemisch in Form eines farblosen Öls erhalten.

Ausbeute: 609 mg (100% *brsm*, Verhältnis von 94:6 Produkt **227**/Startmaterial **226**).

R_f-Wert: 0.43 (cHex/EtOAc, 3:1).

[α]_D²³ = +81.3 (c 0.89, CH₂Cl₂).

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, MeCN-d₃, ppm): δ_{H} = 7.46–7.23 (m, 15H, CH_{arom}), 6.86 (s, 1H, 6-CH), 6.36–6.30 (m, 1H, 11-CH), 5.21 (d, J = 12.0 Hz, 1H, 5-CH_{2-A} Bn), 5.18 (d, J = 12.0 Hz, 1H, 5-CH_{2-B} Bn), 5.08 (d, J = 12.5 Hz, 1H, 7-CH_{2-A} Bn), 5.06 (d, J = 12.5 Hz, 1H, 7-CH_{2-B} Bn), 5.00–4.92 (m, 1H, 15-CH), 4.51 (d, J = 12.1 Hz, 1H, 13-CH_{2-A} Bn), 4.47 (d, J = 12.1 Hz, 1H, 13-CH_{2-B} Bn), 3.70 (dd, J = 9.1, 3.2 Hz, 1H, 13-CH), 3.53 (d, J = 16.6 Hz, 1H, 2-CH_{2-A}), 3.18 (d, J = 16.6 Hz, 1H, 2-CH_{2-B}), 2.81–2.67 (m, 1H, 12-CH_{2-A}), 2.36 (d, J = 15.3 Hz, 1H, 12-CH_{2-B}), 1.97–1.95 (m, 1H, 14-CH), 1.85–1.82 (m, 3H, 10-CH₃), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 15-CH₃), 0.85 (d, J = 7.3 Hz, 3H, 14-CH₃).

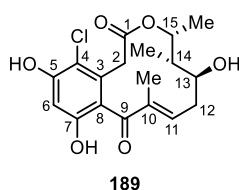
²⁰ Diese Verbindung wurde durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, MeCN- d_3 , ppm): δ_{C} = 198.1 (9-CO), 168.8 (1-COO), 155.5 (5-C), 155.3 (7-C), 150.1 (11-CH), 139.9 (*ipso*-13- C_{Bn}), 137.7 (10-C), 137.6 (*ipso*-7- C_{Bn}), 137.4 (*ipso*-5- C_{Bn}), 132.5 (3-C), 129.6 (2C, 2 x *m*- CH_{Bn}), 129.5 (2C, 2 x *m*- CH_{Bn}), 129.2 (2C, 2 x *m*- CH_{Bn}), 129.2 (*p*- CH_{Bn}), 129.1 (*p*- CH_{Bn}), 128.7 (2C, 2 x *o*- CH_{Bn}), 128.6 (2C, 2 x *o*- CH_{Bn}), 128.5 (2C, 2 x *o*- CH_{Bn}), 128.4 (*p*- CH_{Bn}), 125.9 (8-C), 116.4 (4- CCl), 100.7 (6-CH), 78.5 (13-CH), 73.2 (15-CH), 71.9 (5- CH_2_{Bn}), 71.6 (13- CH_2_{Bn}), 71.5 (7- CH_2_{Bn}), 43.3 (14-CH), 38.7 (2- CH_2), 33.4 (12- CH_2), 18.6 (15- CH_3), 15.1 (14- CH_3), 10.5 (10- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3064, 3032, 2975, 2934, 1731, 1655, 1638, 1593, 1576, 1498, 1454, 1412, 1383, 1298, 1254, 1222, 1177, 1157, 1089, 1068, 1026, 967, 943, 738, 698.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{ClO}_6^+$: 639.2508 $[\text{M}+\text{H}]^+$; m/z gefunden: 639.2499.

(13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**)²¹



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al.* synthetisiert.^[362]

Bortrichlorid (1 M in Heptan, 8.57 mL, 8.57 mmol, 9.00 Äq.) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung des benzylblockierten Makrolactons **227** (609 mg, 0.95 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (174 mL) gegeben. Innerhalb von 2.5 h wurde die tief-orange Lösung schrittweise auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und nochmal für 2 h gerührt. Nach vollständiger Umsetzung des Startmaterials **227** wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (sat., aq., 100 mL) gequencht und währenddessen auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (7 x 80 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 3:1, 1% AcOH zu 1:1, 1% AcOH) gereinigt und der Naturstoff (13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**) (290 mg, 787 μmol , 83%) konnte als farbloses Öl erhalten werden. Für die biologische Bewertung der Substanz wurde eine analytische Menge mit Hilfe von präparativer HPLC (MN *C*₁₈-HTEC, isokratisch 25% MeCN in H_2O , 20 min) weiter gereinigt.

Ausbeute: 290 mg (787 μmol , 83%).

R_f -Wert: 0.10 (cHex/EtOAc, 1:1, 1% AcOH).

t_R -Wert (HPLC): 6.1 min (MN *PFP*, isokratisch 25% MeCN in H_2O).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ = +77.9 (c 0.20, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ_{H} = 10.21 (s, 1H, 7-COH), 9.66 (s, 1H, 5-COH), 6.49 (s, 1H, 6-CH), 6.39–6.34 (m, 1H, 11-CH), 4.84 (pseudo-quint, J = 6.4 Hz, 1H, 15-CH), 4.72 (d, J = 4.2 Hz,

²¹ Diese Verbindung wurde durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

1H, 13-OH), 3.93 (dt, $J = 8.6, 4.0$ Hz, 1H, 13-CH), 3.40 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, 2-CH_{2-A}), 3.00 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, 2-CH_{2-B}), 2.56–2.51 (m, 1H, 12-CH_{2-A}), 2.25 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, 12-CH_{2-B}), 1.79–1.72 (m, 4H, 10-CH₃, 14-CH), 1.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 15-CH₃), 0.76 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 14-CH₃).

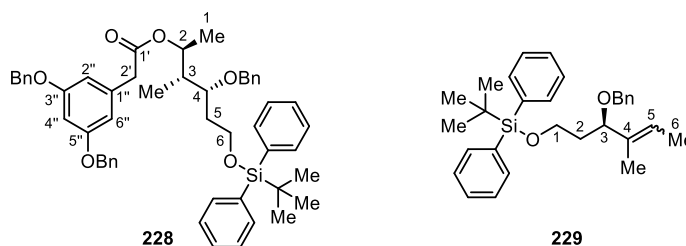
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d₆, ppm): $\delta_C = 197.7$ (9-CO), 167.9 (1-COO), 153.4 (7-C), 153.2 (5-C), 148.6 (11-CH), 135.9 (10-C), 130.8 (3-C), 121.3 (8-C), 111.0 (4-CCI), 102.4 (6-CH), 71.7 (15-CH), 69.0 (13-CH), 43.9 (14-CH), 37.8 (2-CH₂), 35.5 (12-CH₂), 18.4 (15-CH₃), 14.1 (14-CH₃), 10.3 (10-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 3360, 2924, 2855, 1709, 1624, 1438, 1350, 1298, 1243, 1154, 1091, 1069, 1006, 979, 946, 849, 736, 703, 655, 587$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₈H₂₂ClO₆⁺: 369.1099 [M+H]⁺; m/z gefunden: 369.1096.

5.2.5 Vorschriften zu Kapitel 3.1.5

(2*S*,3*R*,4*R*)-4-(Benzyloxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-3-methylhexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**228**) und (*R*)-((3-Benzyloxy)-4-methylhex-4-en-1-yl)oxy)(*tert*-butyl)diphenyl-silan (**229**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von Jiang und Chen *et al.* synthetisiert.^[191]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine Lösung aus Diisopropylazodicarboxylat (1.90 M in Toluol, 0.83 mL, 1.57 mmol, 1.50 Äq.) tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung aus Hexan-2-ol **157** (500 mg, 1.05 mmol, 1.00 Äq.), (3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)essigsäure (**72**, 548 mg, 1.57 mmol, 1.10 Äq.) und Triphenylphosphin (413 mg, 1.57 mmol, 1.50 Äq.) in trockenem THF (3 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde über 20 h auf Raumtemperatur erwärmt, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 15:1) gereinigt, sodass der Ester **228** (279 mg, 346 µmol, 33%) und das Eliminierungsprodukt **229** (223 mg, 486 µmol, 46%) als farblose Öle erhalten wurden.

Zielverbindung Ester **228**:

Ausbeute: 279 mg (346 µmol, 33%).

R_f-Wert: 0.67 (cHex/EtOAc, 3:1).

[α]_D²² = +8.3 (c 1.03, CHCl₃).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_H = 7.70–7.61 (m, 4H, CH_{arom}), 7.44–7.19 (m, 21H, CH_{arom}), 6.58–6.49 (m, 3H, 2''-CH, 4''-CH, 6''-CH), 5.09–4.92 (m, 5H, 2-CH, 3''-CH₂_{Bn}, 5''-CH₂_{Bn}), 4.44 (d, J = 11.5 Hz, 1H, 4-CH_{2-A}_{Bn}), 4.40 (d, J = 11.5 Hz, 1H, 4-CH_{2-B}_{Bn}), 3.81–3.66 (m, 2H, 6-CH₂), 3.66–3.58 (m, 1H, 4-CH), 3.52 (d, J = 14.7 Hz, 1H, 2'-CH_{2-A}), 3.47 (d, J = 14.7 Hz, 1H, 2'-CH_{2-B}), 1.85–1.77 (m, 1H, 3-CH), 1.77–1.66 (m, 2H, 5-CH₂), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 1-CH₃), 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.92 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 3-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_C = 170.8 (1'-COO), 160.1 (2C, 3''-, 5''-C), 138.9 (*ipso*-4-C_{Bn}), 137.0 (2C, *ipso*-3'', *ipso*-5''-C_{Bn}), 136.5 (*ipso*-1''-C), 135.7 (4C, 4 x *o*-CH_{TBDPS}), 133.9 (2C, 2 x *ipso*-C_{TBDPS}), 129.8 (2C, 2 x *p*-CH_{TBDPS}), 128.7 (4C, 2 x *m*-3'', 2 x *m*-5''-CH_{Bn}), 128.4 (2C, 3''-, 5''-*p*-CH_{Bn}), 128.1 (2C, 2 x *m*-4-CH_{Bn}), 127.8 (4C, 4 x *m*-CH_{TBDPS}), 127.7 (2C, 2 x *o*-4-CH_{Bn}), 127.7 (4C, 2 x *o*-3'', 2 x *o*-5''-CH_{Bn}), 127.5 (*p*-4-CH_{Bn}), 108.6 (2C, 2''-, 6''-CH), 100.9 (4''-C), 77.4 (4-CH), 72.7 (2-CH), 71.8 (4-CH₂_{Bn}), 70.2 (2C, 3''-, 5''-CH₂_{Bn}), 60.7 (6-CH₂), 42.2 (2'-CH₂), 41.2 (3-CH), 34.1 (5-CH₂), 27.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 19.3 (SiC(CH₃)₃), 18.7 (1-CH₃), 10.6 (3-CH₃).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3070, 3032, 2930, 2858, 1728, 1595, 1497, 1453, 1428, 1377, 1345, 1291, 1251, 1213, 1158, 1110, 1061, 1029, 998, 939, 824, 790, 736, 700, 614, 581, 505, 489, 461, 420.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{52}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{SiNa}^+$: 829.3895 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; m/z gefunden: 829.3895.

Nebenprodukt Alken 229:

Ausbeute: 223 mg (486 μmol , 46%).

R_f-Wert: 0.73 (cHex/EtOAc, 3:1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ = +17.1 (c 0.98, CHCl_3).

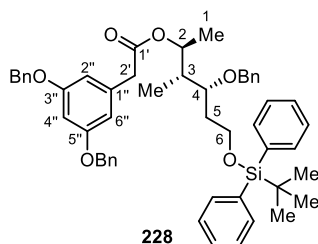
$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, ppm): δ_{H} = 7.70–7.61 (m, 4H, CH_{arom}), 7.45–7.22 (m, 11H, CH_{arom}), 5.53–5.45 (m, 1H, 5-CH), 4.64 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H, 3-CH), 4.47 (d, J = 11.8 Hz, 1H, 3- $\text{CH}_{2\text{-A Bn}}$), 4.23 (d, J = 11.8 Hz, 1H, 3- $\text{CH}_{2\text{-B Bn}}$), 3.82 (ddd, J = 10.2, 8.1, 4.8 Hz, 1H, 1- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 3.69 (dt, J = 10.2, 5.5 Hz, 1H, 1- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 1.94 (ddt, J = 13.6, 8.1, 5.5 Hz, 1H, 2- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 1.73–1.58 (m, 7H, 6- CH_2 - $\text{CH}_{2\text{-A}}$, 4- CH_3 , 6- CH_3), 1.02 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, ppm): δ_{C} = 139.1 (*ipso*-3- C_{Bn}), 135.7 (2C, 2 x *o*- CH_{TBDPS}), 135.7 (2C, 2 x *o*- CH_{TBDPS}), 135.4 (4-C), 134.1 (*ipso*- C_{TBDPS}), 134.1 (*ipso*- C_{TBDPS}), 129.7 (*p*- CH_{TBDPS}), 129.6 (*p*- CH_{TBDPS}), 128.4 (2C, 2 x *m*-4- CH_{Bn}), 127.9 (2C, 2 x *o*-4- CH_{Bn}), 127.7 (2C, 2 x *m*- CH_{TBDPS}), 127.7 (2C, 2 x *m*- CH_{TBDPS}), 127.5 (*p*-4- CH_{Bn}), 123.7 (5-CH), 72.4 (3-CH), 70.0 (3- $\text{CH}_2\text{ Bn}$), 60.6 (1- CH_2), 36.7 (2- CH_2), 27.0 (3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 17.7 (4- CH_3), 13.1 (6- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3071, 3031, 2956, 2930, 2857, 1495, 1472, 1455, 1428, 1389, 1377, 1361, 1329, 1309, 1257, 1189, 1110, 1087, 1028, 1007, 999, 973, 938, 823, 776, 735, 700, 614, 505, 488, 459.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{SiNa}^+$: 481.2533 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; m/z gefunden: 481.2526.

(2*S*,3*R*,4*R*)-4-(Benzyloxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylhexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**228**)



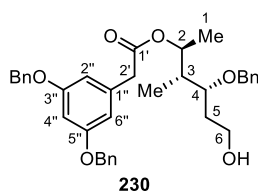
Nach einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al.* synthetisiert.^[131]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine Lösung aus *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (0.25 M in CH₂Cl₂, 3.18 mL, 0.79 mmol, 1.20 Äq.) tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung aus Hexan-2-ol **171** (315 mg, 0.66 mmol, 1.00 Äq.), (3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)essigsäure (**72**, 254 mg, 0.73 mmol, 1.10 Äq.) und 4-(Dimethylamino)pyridin (16.2 mg, 132 µmol, 0.20 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (22 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde bei 0 °C für 3 h gerührt, bevor erneut *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (0.25 M in CH₂Cl₂, 0.53 mL, 0.13 mmol, 0.20 Äq.) und 4-(Dimethylamino)pyridin (8.08 mg, 66.1 µmol, 0.10 Äq.) zugegeben wurden. Über Nacht (20 h) wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung (sat., aq., 100 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 40 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 15:1) gereinigt, sodass der Ester **228** (500 g, 0.62 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 500 mg (0.62 mmol, 94%).

Die analytischen Daten des Esters **228** wurden zuvor in der Stufe der *Mitsunobu*-Inversion aufgeführt.

(2*S*,3*R*,4*R*)-4-(Benzyloxy)-6-hydroxy-3-methylhexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**230**)



Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von Rao *et al.* hergestellt.^[311]

Der Silylether **228** (614 mg, 760 μmol , 1.00 Äq.) wurde in trockenem THF (5.5 mL) gelöst und TBAF (1 M in THF, 988 μL , 988 μmol , 1.30 Äq.) tropfenweise bei 0 °C hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht (20 h) bei Raumtemperatur gerührt, bevor NH_4Cl -Lösung (sat., aq., 35 mL) zugegeben wurde. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 3:1) wurde der primäre Alkohol **230** (387 mg, 681 μmol , 90%) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 387 mg (681 μmol , 90%).

R_f -Wert: 0.34 (cHex/EtOAc, 2:1).

$[\alpha]_D^{21} = +22.7$ (c 0.93, CHCl_3).

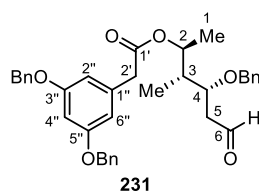
$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, DMSO-d_6 , ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.45\text{--}7.19$ (m, 15H, CH_{arom}), 6.60–6.49 (m, 3H, 2''-CH, 4''-CH, 6''-CH), 5.05 (s, 4H, 3''- CH_2Bn , 5''- CH_2Bn), 4.91 (pseudo-quint, $J = 6.3$ Hz, 1H, 2-CH), 4.46 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, 4- $\text{CH}_2\text{-ABn}$), 4.44 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, 6-OH), 4.37 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, 4- $\text{CH}_2\text{-BBn}$), 3.54 (s, 2H, 2'- CH_2), 3.50–3.39 (m, 3H, 4-CH, 6- CH_2), 1.84–1.72 (m, 1H, 3-CH), 1.64–1.53 (m, 2H, 5- CH_2), 1.11 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 1- CH_3), 0.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 3- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d_6 , ppm): $\delta_{\text{C}} = 170.3$ (1'-COO), 159.4 (2C, 3''-, 5''-C), 139.0 (*ipso*-4- C_{Bn}), 137.0 (2C, *ipso*-3'', *ipso*-5''- C_{Bn}), 136.6 (*ipso*-1''-C), 128.4 (4C, 2 x *m*-3'', 2 x *m*-5''- CH_{Bn}), 128.2 (2C, 2 x CH_{arom}), 127.8 (2C, 2 x CH_{arom}), 127.7 (4C, 2 x *o*-3'', 2 x *o*-5''- CH_{Bn}), 127.4 (2C, 2 x *o*-4- CH_{Bn}), 127.3 (*p*-4- CH_{Bn}), 108.5 (2C, 2''-, 6''-CH), 100.2 (4''-C), 77.0 (4-CH), 71.5 (2-CH), 70.7 (4- CH_2Bn), 69.3 (2C, 3''-, 5''- CH_2Bn), 57.6 (6- CH_2), 41.0 (2'- CH_2), 40.3 (3-CH), 33.8 (5- CH_2), 18.3 (1- CH_3), 10.0 (3- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3434, 3062, 3032, 2978, 2938, 2875, 1725, 1594, 1497, 1453, 1377, 1345, 1291, 1252, 1207, 1157, 1100, 1057, 1029, 948, 908, 834, 737, 698$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Na}^+$: 591.2717 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; m/z gefunden: 591.2709.

(2*S*,3*R*,4*R*)-4-(Benzyloxy)-3-methyl-6-oxohexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**231**)



Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Pannecoucke et al.* hergestellt.^[289]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde der primäre Alkohol **230** (361 mg, 635 μ mol, 1.00 Äq.) in trockenem MeCN (17.5 mL) gelöst, IBX (444 mg, 1.59 mmol, 2.50 Äq.) zugegeben und die Suspension über aktiviertem 3 Å Molsieb (0.50 g) gerührt. Nach 2 h erfolgte die nochmalige Zugabe von IBX (88.9 mg, 317 μ mol, 0.50 Äq.), bevor nach 4 h Reaktionszeit das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Der Rückstand wurde in EtOAc (50 mL) suspendiert und über *Celite*[®] filtriert. Nach dem Entfernen des organischen Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 6:1) konnte der Aldehyd **231** (329 mg, 581 μ mol, 92%) als gelbliches Öl isoliert werden.

Ausbeute: 329 mg (581 μ mol, 92%).

R_f-Wert: 0.20 (cHex/EtOAc, 6:1).

[α]_D²² = +26.5 (c 0.97, CHCl₃).

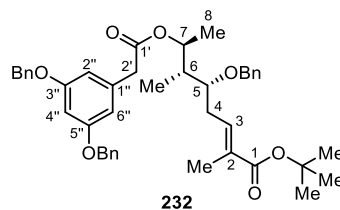
¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_{H} = 9.62–9.59 (m, 1H, 6-CHO), 7.44–7.22 (m, 15H, CH_{arom}), 6.59–6.51 (m, 3H, 2''-CH, 4''-CH, 6''-CH), 5.05 (s, 4H, 3''-CH₂Bn, 5''-CH₂Bn), 4.95–4.86 (m, 1H, 2-CH), 4.45 (d, J = 11.6 Hz, 1H, 4-CH_{2-A}Bn), 4.39 (d, J = 11.6 Hz, 1H, 4-CH_{2-B}Bn), 3.91 (dt, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H, 4-CH), 3.55 (s, 2H, 2'-CH₂), 2.59–2.50 (m, 2H, 5-CH₂), 1.91–1.81 (m, 1H, 3-CH), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 1-CH₃), 0.86 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 3-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_{C} = 202.3 (6-CHO), 170.2 (1'-COO), 159.4 (2C, 3''-, 5''-C), 138.4 (*ipso*-4-C_{Bn}), 137.0 (2C, *ipso*-3'', *ipso*-5''-C_{Bn}), 136.6 (*ipso*-1''-C), 128.4 (4C, 2 x *m*-3'', 2 x *m*-5''-CH_{Bn}), 128.2 (2C, 2 x CH_{arom}), 127.8 (2C, 2 x CH_{arom}), 127.7 (4C, 2 x *o*-3'', 2 x *o*-5''-CH_{Bn}), 127.5 (2C, 2 x *o*-4-CH_{Bn}), 127.5 (*p*-4-CH_{Bn}), 108.5 (2C, 2''-, 6''-CH), 100.3 (4''-C), 74.8 (4-CH), 70.7 (2-CH), 70.6 (4-CH₂Bn), 69.2 (2C, 3''-, 5''-CH₂Bn), 45.2 (5-CH₂), 41.1 (2'-CH₂), 40.4 (3-CH), 18.1 (1-CH₃), 9.9 (3-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3065, 3032, 2980, 2934, 2879, 1723, 1594, 1497, 1453, 1377, 1344, 1291, 1249, 1212, 1153, 1081, 1058, 1028, 952, 911, 834, 737, 698, 634.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₃₆H₃₈O₆Na⁺: 589.2561 [M+Na]⁺; m/z gefunden: 589.2565.

(5*R*,6*R*,7*S*,*E*)-5-(Benzyloxy)-7-(2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (**232**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Jiang* und *Chen et al.* synthetisiert.^[191]

Phosphoniumylid **183** (295 mg, 755 μmol , 1.30 Äq.) wurde zu einer Lösung des Aldehyds **231** (329 mg, 581 μmol , 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (35 mL) gegeben und die Lösung über Nacht (20 h) gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 12:1) gereinigt, sodass der ungesättigte *tert*-Butylester **232** (381 mg, 562 μmol , 97%) als farbloses Öl in einem *E/Z*-Verhältnis von >95:5 erhalten wurde.

Ausbeute: 381 mg (562 μmol , 97%).

R_f -Wert: 0.31 (cHex/EtOAc, 10:1).

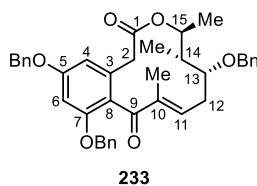
$[\alpha]_D^{22} = +8.4$ (c 0.96, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (400 MHz, MeCN-d_3 , ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.44\text{--}7.21$ (m, 15H, CH_{arom}), 6.69 (tt, $J = 7.5$, 1.4 Hz, 1H, 3-CH), 6.54–6.50 (m, 3H, 2''-CH, 4''-CH, 6''-CH), 5.03 (s, 4H, 3''- CH_2_{Bn} , 5''- CH_2_{Bn}), 4.96 (qd, $J = 6.5$, 4.7 Hz, 1H, 7-CH), 4.46 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, 5- $\text{CH}_2\text{-A}_{\text{Bn}}$), 4.38 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, 5- $\text{CH}_2\text{-B}_{\text{Bn}}$), 3.50 (s, 2H, 2'- CH_2), 3.41 (dt, $J = 6.2$, 5.2 Hz, 1H, 5-CH), 2.34–2.27 (m, 2H, 4- CH_2), 1.78–1.70 (m, 4H, 2- CH_3 , 6-CH), 1.44 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1.16 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 8- CH_3), 0.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 6- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, MeCN-d_3 , ppm): $\delta_{\text{C}} = 171.5$ (1'-COO), 167.9 (1-COO^tBu), 160.9 (2C, 3''-, 5''-C), 139.9 (*ipso*-5- C_{Bn}), 138.3 (3-CH), 138.2 (2C, *ipso*-3'', *ipso*-5''- C_{Bn}), 138.1 (*ipso*-1''-C), 131.4 (2-C), 129.5 (4C, 2 x *m*-3'', 2 x *m*-5''- CH_{Bn}), 129.3 (2C, 2 x CH_{arom}), 128.9 (2C, 2 x CH_{arom}), 128.8 (2C, 2 x *o*-5- CH_{Bn}), 128.7 (4C, 2 x *o*-3'', 2 x *o*-5''- CH_{Bn}), 128.5 (*p*-5- CH_{Bn}), 109.6 (2C, 2''-, 6''-CH), 101.4 (4''-C), 80.6 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 80.4 (5-CH), 72.4 (5- CH_2_{Bn}), 72.3 (7-CH), 70.7 (2C, 3''-, 5''- CH_2_{Bn}), 42.5 (2'- CH_2), 42.1 (6-CH), 31.3 (4- CH_2), 28.3 (3C, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 18.5 (8- CH_3), 12.9 (2- CH_3), 10.3 (6- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3065$, 3033, 2978, 2932, 1728, 1703, 1650, 1595, 1497, 1454, 1368, 1345, 1291, 1251, 1216, 1159, 1083, 1061, 1028, 961, 851, 737, 698.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{O}_7\text{Na}^+$: 701.3449 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; m/z gefunden: 701.3450.

(13*R*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**233**)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Roberts et al.* und *Opatz et al.* synthetisiert.^[197,362]

Eine Lösung aus Trifluoressigsäure (32.5 mL), Trifluoressigsäureanhydrid (16.3 mL) und CH₂Cl₂ (994 mL) wurde in einem 4 L Kolben auf –8 °C vorgekühlt und (5*R*,6*R*,7*S*,*E*)-5-(Benzyloxy)-7-(2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (**232**) (452 mg, 666 μmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (27 mL) langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 1 d bei –8 °C stehen gelassen, bevor diese schrittweise auf 0 °C und dann auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Nach weiteren 2 d Reaktionszeit wurde die Reaktion durch die vorsichtige Zugabe von NaHCO₃-Lösung (sat., aq.) neutralisiert und die organische Phase gewaschen (3 x 100 mL). Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 15:1, 1% AcOH zu 13:1, 1% AcOH) konnte das 12-gliedrige Makrolacton **233** (296 mg, 489 μmol, 74%) als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute: 296 mg (489 μmol, 74%).

R_f-Wert: 0.49 (cHex/EtOAc, 3:1, 1% AcOH).

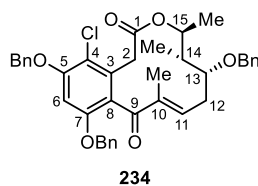
[α]_D²² = –21.3 (c 0.60, CH₂Cl₂).

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, MeCN-d₃, ppm): δ_H = 7.48–7.24 (m, 15H, CH_{arom}), 6.69–6.64 (m, 1H, 4-CH), 6.64–6.61 (m, 1H, 6-CH), 6.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, 11-CH), 5.09 (s, 2H, 5-CH_{2-Bn}), 5.04 (s, 2H, 7-CH_{2-Bn}), 4.89–4.79 (m, 1H, 15-CH), 4.62 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, 13-CH_{2-A Bn}), 4.44 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, 13-CH_{2-B Bn}), 3.56–3.43 (m, 1H, 13-CH), 3.34 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, 2-CH_{2-A}), 3.22–3.05 (m, 1H, 2-CH_{2-B}), 2.80–2.64 (m, 1H, 12-CH_{2-A}), 2.41–2.33 (m, 1H, 12-CH_{2-B}), 1.92–1.84 (m, 4H, 10-CH₃, 14-CH), 1.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 15-CH₃), 0.91 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 14-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, MeCN-d₃, ppm): δ_C = 199.2 (9-CO), 170.8 (1-COO), 160.5 (5-C), 157.2 (7-C), 146.9 (11-CH), 140.4 (10-C), 139.8 (*ipso*-13-C_{Bn}), 137.9 (*ipso*-7-C_{Bn}), 137.9 (*ipso*-5-C_{Bn}), 134.1 (3-C), 129.5 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 129.4 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 129.2 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 129.0 (*p*-CH_{Bn}), 128.9 (*p*-CH_{Bn}), 128.8 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 128.6 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 128.4 (*p*-CH_{Bn}), 128.3 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 124.4 (8-C), 110.1 (4-CH), 100.7 (6-CH), 78.1 (13-CH), 73.9 (15-CH), 71.6 (13-CH_{2 Bn}), 70.9 (7-CH_{2 Bn}), 70.9 (5-CH_{2 Bn}), 41.7 (14-CH), 39.8 (2-CH₂), 32.5 (12-CH₂), 15.2 (15-CH₃), 11.4 (14-CH₃), 10.8 (10-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3063, 3032, 2981, 2927, 2874, 1725, 1651, 1603, 1583, 1541, 1497, 1454, 1433, 1374, 1338, 1309, 1279, 1213, 1167, 1145, 1122, 1067, 1028, 1002, 958, 906, 885, 833, 736, 698, 665, 632.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₉H₄₀O₆K⁺: 643.2456 [M+K]⁺; *m/z* gefunden: 643.2437.

(13*R*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**234**)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al.* synthetisiert.^[362]

Zu einer Lösung des Makrolactons **233** (276 mg, 457 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem DMF (19 mL) wurde Trifluoressigsäure (52.8 μL , 686 μmol , 1.50 Äq.) und eine frisch hergestellte Lösung von *N*-Chlorosuccinimid (100 mM in DMF, 2.74 mL, 274 μmol , 0.60 Äq.) innerhalb von 15 min bei Raumtemperatur zugegeben. Nach weiterer Zugabe von *N*-Chlorosuccinimid (Tag 2: 100 mM in DMF, 1.37 mL, 137 μmol , 0.30 Äq.; Tag 3: 100 mM in DMF, 685 μL , 68.5 μmol , 0.15 Äq.) und Trifluoressigsäure (Tag 3: 18.0 μL , 229 μmol , 0.50 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch an Tag 4 durch Zugabe von H_2O (50 mL) gequenchet. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (4 x 50 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 13:1, 1% AcOH zu 10:1, 1% AcOH) gereinigt und das chlorierte Makrolacton **234** (249 mg, 390 μmol , 85%) wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 249 mg (390 μmol , 85%).

R_f -Wert: 0.14 (cHex/EtOAc, 10:1, 1% AcOH).

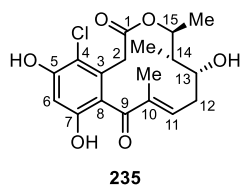
$[\alpha]_D^{22}$ = -67.2 (*c* 0.86, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, MeCN-d_3 , ppm): δ_{H} = 7.51–7.23 (m, 15H, CH_{arom}), 6.87 (s, 1H, 6-CH), 6.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H, 11-CH), 5.21 (s, 2H, 5- CH_2_{Bn}), 5.08 (s, 2H, 7- CH_2_{Bn}), 4.92–4.81 (m, 1H, 15-CH), 4.62 (d, J = 11.7 Hz, 1H, 13- $\text{CH}_2\text{-A}_{\text{Bn}}$), 4.44 (d, J = 11.7 Hz, 1H, 13- $\text{CH}_2\text{-B}_{\text{Bn}}$), 4.01–3.00 (m, 2H, 2- CH_2), 3.48 (dt, J = 8.2, 4.0 Hz, 1H, 13-CH), 2.69–2.30 (m, 2H, 12- CH_2), 1.99–1.95 (m, 1H, 14-CH), 1.90–1.78 (m, 3H, 10- CH_3), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 15- CH_3), 0.86 (d, J = 7.4 Hz, 3H, 14- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, MeCN-d_3 , ppm): δ_{C} = 198.2 (9-CO), 169.1 (1-COO), 155.8 (5-C), 155.2 (7-C), 147.1 (11-CH), 139.9 (*ipso*-13- C_{Bn}), 137.5 (*ipso*-7- C_{Bn}), 137.4 (*ipso*-5- C_{Bn}), 137.2 (10-C), 132.0 (3-C), 129.6 (2C, 2 x *m*- CH_{Bn}), 129.5 (2C, 2 x *m*- CH_{Bn}), 129.2 (2C, 2 x *m*- CH_{Bn}), 129.2 (*p*- CH_{Bn}), 129.1 (*p*- CH_{Bn}), 128.7 (2C, 2 x *o*- CH_{Bn}), 128.6 (2C, 2 x *o*- CH_{Bn}), 128.5 (2C, 2 x *o*- CH_{Bn}), 128.4 (*p*- CH_{Bn}), 125.5 (8-C), 117.0 (4-CCl), 100.7 (6-CH), 77.9 (13-CH), 74.4 (15-CH), 71.9 (5- CH_2_{Bn}), 71.8 (13- CH_2_{Bn}), 71.5 (7- CH_2_{Bn}), 41.8 (14-CH), 37.7 (2- CH_2), 33.6 (12- CH_2), 15.0 (15- CH_3), 11.4 (14- CH_3), 10.7 (10- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3064, 3032, 2980, 2931, 2877, 1725, 1655, 1592, 1575, 1531, 1497, 1454, 1412, 1385, 1334, 1315, 1254, 1223, 1184, 1158, 1089, 1068, 1027, 1003, 964, 909, 845, 812, 737, 697, 669, 629.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{ClO}_6^+$: 639.2508 $[\text{M}+\text{H}]^+$; m/z gefunden: 639.2486.

(13*R*,14*S*,15*S*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**235**)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al.* synthetisiert.^[362]

Bortrichlorid (1 M in Heptan, 3.16 mL, 3.16 mmol, 9.00 Äq.) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einer Lösung des benzylblockierten Makrolactons **234** (225 mg, 351 μmol , 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (65 mL) gegeben. Innerhalb von 2.5 h wurde die tief-orange Lösung schrittweise auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und nochmal für 2 h gerührt. Nach vollständiger Umsetzung des Startmaterials **234** wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (sat., aq., 60 mL) gequenchet und währenddessen auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (7 x 80 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 3:1, 1% AcOH zu 1:1, 1% AcOH) gereinigt und (13*R*,14*S*,15*S*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**235**) (52.7 mg, 143 μmol , 41%) konnte als leicht gelbes Öl erhalten werden. Für die biologische Bewertung der Substanz wurde eine analytische Menge mit Hilfe von präparativer HPLC (MN C_{18} -HTEC, isokratisch 25% MeCN in H_2O , 20 min) weiter gereinigt.

Ausbeute: 52.7 mg (143 μmol , 41%).

R_f -Wert: 0.19 (cHex/EtOAc, 1:1, 1% AcOH).

t_R -Wert (HPLC): 7.6 min (MN *PFP*, isokratisch 25% MeCN in H_2O).

$[\alpha]_D^{22}$ = -75.6 (c 0.22, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ_{H} = 10.24 (s, 1H, 7-COH), 9.72 (s, 1H, 5-COH), 6.48 (s, 1H, 6-CH), 6.18 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, 11-CH), 4.82 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, 13-OH), 4.80–4.73 (m, 1H, 15-CH), 3.62 (pseudo-quint, $J = 5.1$ Hz, 1H, 13-CH), 3.35–3.21 (m, 2H, 2- CH_2), 2.37–2.29 (m, 2H, 12- CH_2), 1.80–1.70 (m, 4H, 10- CH_3 , 14-CH), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 15- CH_3), 0.79 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, 14- CH_3).

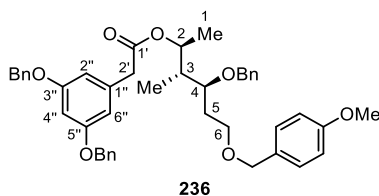
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ_{C} = 197.8 (9-CO), 168.1 (1-COO), 153.8 (7-C), 153.1 (5-C), 146.5 (11-CH), 138.3 (10-C), 130.1 (3-C), 120.9 (8-C), 111.8 (4-CCl), 102.4 (6-CH), 73.3 (15-CH), 67.9 (13-CH), 40.8 (14-CH), 37.5 (12- CH_2), 36.8 (2- CH_2), 14.5 (15- CH_3), 11.0 (14- CH_3), 10.5 (10- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3375, 2983, 2939, 1706, 1627, 1606, 1439, 1356, 1292, 1239, 1156, 1115, 1069, 1051, 1008, 986, 949, 848, 653, 592.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClO}_6^+$: 369.1099 $[\text{M}+\text{H}]^+$; m/z gefunden: 369.1086.

5.2.6 Vorschriften zu Kapitel 3.1.6

(2*S*,3*R*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylhexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**236**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al.* synthetisiert.^[131]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine Lösung aus *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (0.25 M in CH₂Cl₂, 7.96 mL, 1.99 mmol, 1.20 Äq.) tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung aus Hexan-2-ol **219** (594 mg, 1.66 mmol, 1.00 Äq.), (3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)essigsäure (**72**, 636 mg, 1.82 mmol, 1.10 Äq.) und 4-(Dimethylamino)pyridin (40.5 mg, 332 µmol, 0.20 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (42 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde bei 0 °C für 3 h gerührt, bevor erneut *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (0.25 M in CH₂Cl₂, 1.33 mL, 0.33 mmol, 0.20 Äq.) und 4-(Dimethylamino)pyridin (20.3 mg, 166 µmol, 0.10 Äq.) zugegeben wurden. Über Nacht (20 h) wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung (sat., aq., 100 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 60 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 5:1) gereinigt, sodass der Ester **236** (904 mg, 1.31 mmol, 79%) als farbloses Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 904 mg (1.31 mmol, 79%).

R_f-Wert: 0.52 (cHex/EtOAc, 3:1).

[α]_D²² = +3.4 (c 0.87, CHCl₃).

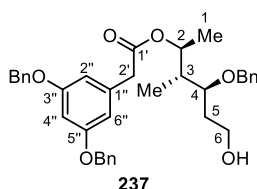
¹H-NMR, COSY (400 MHz, MeCN-d₃, ppm): δ_H = 7.43–7.18 (m, 15H, CH_{arom}), 7.23–7.15 (m, 2H, 2 x *o*-CH_{PMB}), 6.88–6.81 (m, 2H, 2 x *m*-CH_{PMB}), 6.56–6.47 (m, 3H, 2''-CH, 4''-CH, 6''-CH), 5.09 (dq, *J* = 6.5, 3.8 Hz, 1H, 2-CH), 5.00 (s, 4H, 3''-CH₂_{Bn}, 5''-CH₂_{Bn}), 4.36 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, 6-CH_{2-A}_{PMB}), 4.30 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, 6-CH_{2-B}_{PMB}), 4.24 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, 4-CH_{2-A}_{Bn}), 4.16 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, 4-CH_{2-B}_{Bn}), 3.74 (s, 3H, OCH₃_{PMB}), 3.53–3.42 (m, 4H, 6-CH₂, 2'-CH₂), 3.30 (td, *J* = 7.6, 3.2 Hz, 1H, 4-CH), 1.87–1.70 (m, 2H, 3-CH, 5-CH_{2-A}), 1.59 (ddt, *J* = 14.5, 7.6, 5.6 Hz, 1H, 5-CH_{2-B}), 1.16 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, 1-CH₃), 0.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 3-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, MeCN-d₃, ppm): δ_C = 171.6 (1'-COO), 160.9 (2C, 3''-, 5''-C), 160.1 (*p*-C_{PMB}), 140.0 (*ipso*-4-C_{Bn}), 138.2 (2C, *ipso*-3'', *ipso*-5''-C_{Bn}), 138.2 (*ipso*-1''-C), 131.9 (*ipso*-C_{PMB}), 130.3 (2C, 2 x *o*-CH_{PMB}), 129.5 (4C, 2 x *m*-3'', 2 x *m*-5''-CH_{Bn}), 129.2 (2C, 2 x CH_{arom}), 128.9 (2C, 2 x *o*-4-CH_{Bn}), 128.9 (2C, 2 x CH_{arom}), 128.7 (4C, 2 x *o*-3'', 2 x *o*-5''-CH_{Bn}), 128.4 (*p*-4-CH_{Bn}), 114.6 (2C, 2 x *m*-CH_{PMB}), 109.6 (2C, 2''-, 6''-CH), 101.5 (4''-C), 78.2 (4-CH), 73.0 (6-CH₂_{PMB}), 72.5 (4-CH₂_{Bn}), 71.8 (2-CH), 70.7 (2C, 3''-, 5''-CH₂_{Bn}), 66.9 (6-CH₂), 55.8 (OCH₃_{PMB}), 42.5 (2'-CH₂), 42.2 (3-CH), 31.9 (5-CH₂), 18.5 (1-CH₃), 10.0 (3-CH₃).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3063, 3032, 2934, 2864, 1728, 1607, 1594, 1512, 1498, 1453, 1376, 1345, 1292, 1248, 1212, 1159, 1098, 1061, 1038, 1030, 953, 910, 825, 737, 698.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{44}\text{H}_{48}\text{O}_7\text{Na}^+$: 711.3292 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; m/z gefunden: 711.3283.

(2*S*,3*R*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-6-hydroxy-3-methylhexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**237**)



Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von Tauber hergestellt.^[229]

Der PMB-Ether **236** (880 g, 1.28 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem CH_2Cl_2 (39 mL) gelöst und Phosphatpuffer (pH = 7.63 mM, 2 mL) hinzugegeben. Nach der Zugabe von DDQ (348 mg, 1.53 mmol, 1.20 Äq.) wurde die Reaktion für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor erneut DDQ (29.0 mg, 0.13 mmol, 0.10 Äq.) zugegeben wurde. Nach weiteren 30 min wurde die Reaktion durch Zugabe von H_2O (100 mL) beendet und die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (4 x 60 mL) extrahiert, getrocknet (MgSO_4) und filtriert. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 3:1 zu 2:1) gereinigt, sodass der primäre Alkohol **237** (658 mg, 1.16 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 658 mg (1.16 mmol, 91%).

R_f-Wert: 0.24 (cHex/EtOAc, 3:1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +15.1$ (c 0.96, CHCl_3).

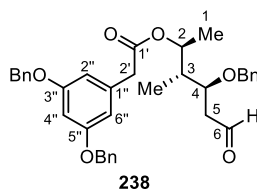
¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d_6 , ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.45\text{--}7.21$ (m, 15H, CH_{arom}), 6.59–6.50 (m, 3H, 2''-CH, 4''-CH, 6''-CH), 5.06–4.97 (m, 5H, 2-CH, 3''- CH_2_{Bn} , 5''- CH_2_{Bn}), 4.40 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, 6-OH), 4.34 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, 4- $\text{CH}_{2\text{-A Bn}}$), 4.21 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, 4- $\text{CH}_{2\text{-B Bn}}$), 3.60–3.41 (m, 4H, 2'- CH_2 , 6- CH_2), 3.33–3.26 (m, 1H, 4-CH), 1.79 (td, $J = 7.0, 4.4$ Hz, 1H, 3-CH), 1.65 (dtd, $J = 14.3, 7.4, 3.1$ Hz, 1H, 5- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 1.51 (dtd, $J = 14.3, 7.0, 5.1$ Hz, 1H, 5- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 1.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 1- CH_3), 0.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 3- CH_3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d_6 , ppm): $\delta_{\text{C}} = 170.4$ (1'-COO), 159.4 (2C, 3''-, 5''-C), 138.8 (*ipso*-4- C_{Bn}), 136.9 (2C, *ipso*-3'', *ipso*-5''- C_{Bn}), 136.7 (*ipso*-1''-C), 128.4 (4C, 2 x *m*-3'', 2 x *m*-5''- CH_{Bn}), 128.1 (2C, 2 x CH_{arom}), 127.8 (2C, 2 x CH_{arom}), 127.7 (4C, 2 x *o*-3'', 2 x *o*-5''- CH_{Bn}), 127.6 (2C, 2 x *o*-4- CH_{Bn}), 127.3 (*p*-4- CH_{Bn}), 108.5 (2C, 2''-, 6''-CH), 100.2 (4''-C), 76.7 (4-CH), 70.9 (4- CH_2_{Bn}), 70.6 (2-CH), 69.3 (2C, 3''-, 5''- CH_2_{Bn}), 57.2 (6- CH_2), 41.1 (2'- CH_2), 40.5 (3-CH), 33.5 (5- CH_2), 18.0 (1- CH_3), 9.6 (3- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3455, 3064, 3032, 2977, 2939, 2878, 1727, 1594, 1497, 1453, 1377, 1344, 1292, 1250, 1213, 1159, 1059, 1029, 990, 952, 831, 738, 698.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Na}^+$: 591.2717 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; m/z gefunden: 591.2723.

(2*S*,3*R*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-3-methyl-6-oxohexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**238**)



Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Pannecoucke et al.* hergestellt.^[289]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde der primäre Alkohol **237** (626 mg, 1.10 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem MeCN (31 mL) gelöst, IBX (771 mg, 2.75 mmol, 2.50 Äq.) zugegeben und die Suspension über aktiviertem 3 Å Molsieb (0.50 g) gerührt. Nach 2 h erfolgte die nochmalige Zugabe von IBX (154 mg, 551 µmol, 0.50 Äq.), bevor nach 4 h Reaktionszeit das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Der Rückstand wurde in EtOAc (50 mL) suspendiert und über *Celite*[®] filtriert. Nach dem Entfernen des organischen Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 3:1) konnte der Aldehyd **238** (535 mg, 944 µmol, 86%) als gelb-grünlisches Öl isoliert werden.

Ausbeute: 535 mg (944 µmol, 86%).

R_f-Wert: 0.43 (cHex/EtOAc, 3:1).

[α]_D²² = +23.4 (c 0.98, CHCl₃).

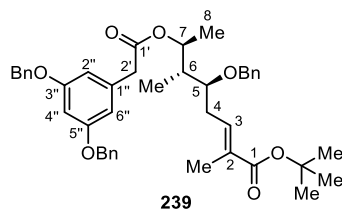
¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_H = 9.63 (dd, *J* = 3.0, 1.5 Hz, 1H, 6-CHO), 7.45–7.17 (m, 15H, CH_{arom}), 6.60–6.51 (m, 3H, 2''-CH, 4''-CH, 6''-CH), 5.07–4.99 (m, 5H, 2-CH, 3''-CH₂Bn, 5''-CH₂Bn), 4.37 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, 4-CH_{2-A}Bn), 4.22 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, 4-CH_{2-B}Bn), 3.72 (td, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H, 4-CH), 3.58 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, 2'-CH_{2-A}), 3.53 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, 2'-CH_{2-B}), 2.60 (ddd, *J* = 16.5, 4.0, 1.6 Hz, 1H, 5-CH_{2-A}), 2.50–2.43 (m, 1H, 5-CH_{2-B}), 1.89 (qd, *J* = 7.1, 3.7 Hz, 1H, 3-CH), 1.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 1-CH₃), 0.84 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 3-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_C = 202.3 (6-CHO), 170.3 (1'-COO), 159.5 (2C, 3''-, 5''-C), 138.2 (*ipso*-4-C_{Bn}), 136.9 (2C, *ipso*-3'', *ipso*-5''-C_{Bn}), 136.6 (*ipso*-1''-C), 128.4 (4C, 2 x *m*-3'', 2 x *m*-5''-CH_{Bn}), 128.2 (2C, 2 x CH_{arom}), 127.8 (2C, 2 x CH_{arom}), 127.7 (2C, 2 x *o*-4-CH_{Bn}), 127.7 (4C, 2 x *o*-3'', 2 x *o*-5''-CH_{Bn}), 127.5 (*p*-4-CH_{Bn}), 108.5 (2C, 2''-, 6''-CH), 100.2 (4''-C), 75.2 (4-CH), 70.6 (4-CH₂Bn), 70.2 (2-CH), 69.3 (2C, 3''-, 5''-CH₂Bn), 44.9 (5-CH₂), 41.1 (2'-CH₂), 40.6 (3-CH), 17.9 (1-CH₃), 9.2 (3-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3064, 3033, 2979, 2874, 2728, 1725, 1594, 1497, 1453, 1378, 1344, 1291, 1250, 1214, 1159, 1083, 1058, 1029, 990, 832, 738, 698.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₆H₃₈O₆Na⁺: 589.2561 [M+Na]⁺; *m/z* gefunden: 589.2560.

(5*S*,6*R*,7*S*,*E*)-5-(Benzyloxy)-7-(2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (**239**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Jiang* und *Chen et al.* synthetisiert.^[191]

Phosphoniumylid **183** (443 mg, 1.13 mmol, 1.20 Äq.) wurde zu einer Lösung des Aldehyds **238** (535 mg, 944 μ mol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (38 mL) gegeben. Nach 3 h bei Raumtemperatur wurde erneut Phosphoniumylid **183** (73.8 mg, 189 μ mol, 0.20 Äq.) zugesetzt und die Lösung über Nacht (20 h) gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 15:1 zu 10:1) gereinigt, sodass der ungesättigte *tert*-Butylester **239** (584 mg, 860 μ mol, 91%) als farbloses Öl in einem *E/Z*-Verhältnis von >95:5 erhalten wurde.

Ausbeute: 584 mg (860 μ mol, 91%).

R_f-Wert: 0.14 (cHex/EtOAc, 15:1).

[α]_D²¹ = +27.5 (c 0.87, CHCl_3).

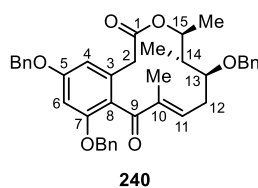
¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, MeCN-d_3 , ppm): δ_{H} = 7.43–7.21 (m, 15H, CH_{arom}), 6.70 (tq, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H, 3-CH), 6.57–6.49 (m, 3H, 2''-CH, 4''-CH, 6''-CH), 5.21 (qd, J = 6.5, 2.9 Hz, 1H, 7-CH), 5.01 (s, 4H, 3''- CH_2_{Bn} , 5''- CH_2_{Bn}), 4.30 (d, J = 10.8 Hz, 1H, 5- $\text{CH}_2_{\text{A Bn}}$), 4.08 (d, J = 10.8 Hz, 1H, 5- $\text{CH}_2_{\text{B Bn}}$), 3.53 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 2'- $\text{CH}_2_{\text{A Bn}}$), 3.48 (d, J = 10.8 Hz, 1H, 2'- $\text{CH}_2_{\text{B Bn}}$), 3.24 (ddd, J = 8.5, 6.0, 3.9 Hz, 1H, 5-CH), 2.51–2.41 (m, 1H, 4- CH_2_{A}), 2.35–2.24 (m, 1H, 4- CH_2_{B}), 1.77–1.63 (m, 4H, 6-CH, 2- CH_3), 1.43 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 3H, 8- CH_3), 0.88 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 6- CH_3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, MeCN-d_3 , ppm): δ_{C} = 171.6 (1'-COO), 167.9 (1-COO^tBu), 161.0 (2C, 3''-, 5''-C), 139.7 (*ipso*-5- C_{Bn}), 138.2 (2C, *ipso*-3'', *ipso*-5''- C_{Bn}), 138.2 (*ipso*-1''-C), 137.8 (3-CH), 131.6 (2-C), 129.5 (4C, 2 x *m*-3'', 2 x *m*-5''- CH_{Bn}), 129.2 (2C, 2 x CH_{arom}), 129.0 (2C, 2 x *o*-5- CH_{Bn}), 128.9 (2C, 2 x CH_{arom}), 128.7 (4C, 2 x *o*-3'', 2 x *o*-5''- CH_{Bn}), 128.5 (*p*-5- CH_{Bn}), 109.7 (2C, 2'', 6''-CH), 101.4 (4''-C), 80.6 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 80.1 (5-CH), 72.5 (5- CH_2_{Bn}), 71.1 (7-CH), 70.7 (2C, 3''-, 5''- CH_2_{Bn}), 42.6 (2'- CH_2), 42.4 (6-CH), 30.7 (4- CH_2), 28.3 (3C, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 18.3 (8- CH_3), 13.0 (2- CH_3), 9.8 (6- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3065, 3032, 2977, 2930, 1729, 1703, 1650, 1595, 1497, 1454, 1368, 1344, 1291, 1250, 1215, 1160, 1090, 1061, 1029, 987, 950, 911, 851, 738, 698, 671, 665.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{O}_7\text{NH}_4^+$: 696.3895 [$\text{M}+\text{NH}_4$]⁺; m/z gefunden: 696.3889.

(13*S*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**240**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Roberts et al.* und *Opatz et al.* synthetisiert.^[197,362]

Eine Lösung aus Trifluoressigsäure (39.0 mL), Trifluoressigsäureanhydrid (19.5 mL) und CH₂Cl₂ (2207 mL) wurde in einem 3 L Kolben auf –8 °C vorgekühlt und (5*S*,6*R*,7*S*,*E*)-5-(Benzyloxy)-7-(2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (**239**) (560 mg, 824 μmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (30 mL) langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 1 d bei –8 °C stehen gelassen, bevor diese schrittweise auf 0 °C und dann auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Nach weiteren 4 d Reaktionszeit wurde die Reaktion durch die vorsichtige Zugabe von NaHCO₃-Lösung (sat., aq.) neutralisiert und die organische Phase gewaschen (3 x 100 mL). Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 10:1 zu 6:1) konnte das 12-gliedrige Makrolacton **240** (339 mg, 561 μmol, 68%) als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute: 339 mg (561 μmol, 68%).

R_f-Wert: 0.16 (cHex/EtOAc, 10:1).

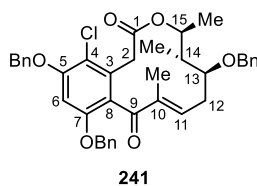
[α]_D²² = –26.1 (c 0.67, CH₂Cl₂).

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, MeCN-d₃, ppm): δ_H = 7.50–7.28 (m, 15H, CH_{arom}), 6.69–6.63 (m, 2H, 4-CH, 6-CH), 6.22–6.08 (m, 1H, 11-CH), 5.11 (s, 2H, 5-CH₂Bn), 5.06 (s, 2H, 7-CH₂Bn), 4.92 (qd, *J* = 6.4, 1.90 Hz, 1H, 15-CH), 4.52 (s, 2H, 13-CH₂Bn), 3.49–3.43 (m, 1H, 13-CH), 3.31 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, 2-CH₂-A), 3.26–3.14 (m, 1H, 2-CH₂-B), 2.70–2.50 (m, 2H, 12-CH₂), 2.12–2.05 (m, 1H, 14-CH), 1.90 (s, 3H, 10-CH₃), 1.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 15-CH₃), 0.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 14-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, MeCN-d₃, ppm): δ_C = 199.3 (9-CO), 170.9 (1-COO), 160.6 (5-C), 157.2 (7-C), 147.4 (11-CH), 139.9 (*ipso*-13-C_{Bn}), 139.0 (10-C), 137.9 (*ipso*-7-C_{Bn}), 137.9 (*ipso*-5-C_{Bn}), 133.7 (3-C), 129.5 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 129.4 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 129.3 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 129.0 (*p*-CH_{Bn}), 128.9 (*p*-CH_{Bn}), 128.8 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 128.7 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 128.4 (*p*-CH_{Bn}), 128.3 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 124.6 (8-C), 109.5 (4-CH), 100.9 (6-CH), 83.2 (13-CH), 75.3 (15-CH), 71.4 (13-CH₂Bn), 70.9 (7-CH₂Bn), 70.9 (5-CH₂Bn), 43.7 (14-CH), 39.8 (2-CH₂), 32.8 (12-CH₂), 18.8 (15-CH₃), 10.6 (10-CH₃), 7.9 (14-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3063, 3033, 2980, 2930, 2875, 1725, 1679, 1657, 1650, 1641, 1604, 1582, 1497, 1454, 1433, 1378, 1310, 1282, 1226, 1177, 1152, 1131, 1085, 1066, 1029, 1000, 963, 942, 909, 836, 738, 698, 642.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₉H₄₁O₆⁺: 605.2898 [M+H]⁺; *m/z* gefunden: 605.2894.

(13*S*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**240**)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al.* synthetisiert.^[362]

Zu einer Lösung des Makrolactons **240** (323 mg, 533 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem DMF (25 mL) wurde Trifluoressigsäure (61.6 μL , 800 μmol , 1.50 Äq.) und eine frisch hergestellte Lösung von *N*-Chlorosuccinimid (100 mM in DMF, 3.20 mL, 320 μmol , 0.60 Äq.) innerhalb von 15 min bei Raumtemperatur zugegeben. Nach weiterer Zugabe von *N*-Chlorosuccinimid (Tag 2: 100 mM in DMF, 1.60 mL, 160 μmol , 0.30 Äq.; Tag 3: 100 mM in DMF, 0.80 mL, 80.0 μmol , 0.15 Äq.) und Trifluoressigsäure (Tag 3: 28.8 μL , 0.373 mmol, 0.70 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch an Tag 4 durch Zugabe von H_2O (50 mL) gequencht. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (4 x 80 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 8:1 zu 6:1) gereinigt und das chlorierte Makrolacton **241** (256 mg, 401 μmol , 75%) wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 256 mg (401 μmol , 75%).

R_f-Wert: 0.12 (cHex/EtOAc, 10:1).

[α]_D²² = -88.5 (c 0.52, CH_2Cl_2).

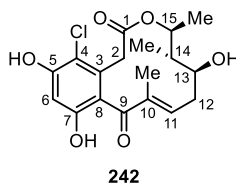
¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, MeCN-d_3 , ppm): δ_{H} = 7.48–7.22 (m, 15H, CH_{arom}), 6.85 (s, 1H, 6-CH), 6.34–6.21 (m, 1H, 11-CH), 5.22 (d, J = 12.2 Hz, 1H, 5- $\text{CH}_{2\text{-A Bn}}$), 5.19 (d, J = 12.2 Hz, 1H, 5- $\text{CH}_{2\text{-B Bn}}$), 5.07 (s, 2H, 7- $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 4.98–4.90 (m, 1H, 15-CH), 4.51 (s, 2H, 13- $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 3.76–3.45 (m, 1H, 2- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 3.39–3.24 (m, 1H, 13-CH), 3.24–2.98 (m, 1H, 2- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 2.81–2.63 (m, 1H, 12- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 2.38–2.19 (m, 1H, 12- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 2.07 (qd, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H, 14-CH), 1.81 (s, 3H, 10- CH_3), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 15- CH_3), 0.80 (d, J = 7.5 Hz, 3H, 14- CH_3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, MeCN-d_3 , ppm): δ_{C} = 198.3 (9-CO), 169.2 (1-COO), 155.6 (5-C), 155.1 (7-C), 147.9 (11-CH), 139.8 (*ipso*-13- C_{Bn}), 139.0 (10-C), 137.5 (*ipso*-7- C_{Bn}), 137.4 (*ipso*-5- C_{Bn}), 132.0 (3-C), 129.6 (2C, 2 x *m*- CH_{Bn}), 129.5 (2C, 2 x *m*- CH_{Bn}), 129.3 (2C, 2 x *m*- CH_{Bn}), 129.2 (*p*- CH_{Bn}), 129.1 (*p*- CH_{Bn}), 128.7 (2C, 2 x *o*- CH_{Bn}), 128.6 (2C, 2 x *o*- CH_{Bn}), 128.6 (2C, 2 x *o*- CH_{Bn}), 128.5 (*p*- CH_{Bn}), 125.6 (8-C), 116.6 (4-CCl), 100.9 (6-CH), 82.6 (13-CH), 75.5 (15-CH), 71.9 (5- $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 71.4 (13- $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 71.4 (7- $\text{CH}_{2\text{Bn}}$), 43.5 (14-CH), 38.1 (2- CH_2), 32.7 (12- CH_2), 18.1 (15- CH_3), 10.1 (10- CH_3), 8.1 (14- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3064, 3032, 2978, 2931, 2873, 1726, 1658, 1639, 1593, 1574, 1537, 1497, 1454, 1413, 1383, 1369, 1333, 1300, 1249, 1206, 1167, 1135, 1083, 1065, 1028, 990, 964, 941, 909, 872, 843, 812, 735, 696, 659, 620, 563, 465.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{ClO}_6\text{Na}^+$: 661.2327 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺; m/z gefunden: 661.2324.

(13*S*,14*S*,15*S*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**242**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al.* synthetisiert.^[362]

Bortrichlorid (1 M in Heptan, 3.46 mL, 3.46 mmol, 9.00 Äq.) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einer Lösung des benzyloblockierten Makrolactons **241** (246 mg, 385 μmol , 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (70 mL) gegeben. Innerhalb von 2.5 h wurde die tief-orange Lösung schrittweise auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und nochmal für 2 h gerührt. Nach vollständiger Umsetzung des Startmaterials **241** wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (sat., aq., 50 mL) gequench und währenddessen auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (7 x 80 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 3:1, 1% AcOH zu 1:1, 1% AcOH) gereinigt und (13*S*,14*S*,15*S*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**242**) (138 mg, 374 μmol , 97%) konnte als farbloses Öl erhalten werden. Für die biologische Bewertung der Substanz wurde eine analytische Menge mit Hilfe von präparativer HPLC (MN C_{18} -HTEC, isokratisch 25% MeCN in H_2O , 20 min) weiter gereinigt.

Ausbeute: 138 mg (374 μmol , 97%).

R_f -Wert: 0.20 (cHex/EtOAc, 1:1, 1% AcOH).

t_R -Wert (HPLC): 6.4 min (MN *PPF*, isokratisch 25% MeCN in H_2O).

$[\alpha]_D^{22}$ = -67.4 (c 0.23, MeOH).

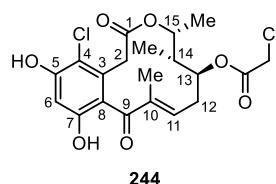
$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ_{H} = 10.23 (s, 1H, 7-COH), 9.68 (s, 1H, 5-COH), 6.50 (s, 1H, 6-CH), 6.35–6.25 (m, 1H, 11-CH), 4.98–4.89 (m, 2H, 13-OH, 15-CH), 3.52–3.41 (m, 2H, 2- $\text{CH}_{2\text{-A}}$, 13-CH), 3.16–3.04 (m, 1H, 2- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 2.56–2.51 (m, 1H, 12- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 2.26–2.15 (m, 1H, 12- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 1.82 (qd, $J = 7.5, 2.2$ Hz, 1H, 14-CH), 1.77 (s, 3H, 10- CH_3), 1.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 15- CH_3), 0.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, 14- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ_{C} = 197.9 (9-CO), 168.3 (1-COO), 153.6 (7-C), 153.1 (5-C), 146.2 (11-CH), 137.4 (10-C), 130.1 (3-C), 120.9 (8-C), 111.3 (4-CCl), 102.4 (6-CH), 73.7 (15-CH), 73.6 (13-CH), 45.1 (14-CH), 37.2 (2- CH_2), 34.8 (12- CH_2), 17.9 (15- CH_3), 10.0 (10- CH_3), 7.0 (14- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3357, 2978, 2923, 2852, 1708, 1630, 1606, 1440, 1360, 1294, 1245, 1206, 1166, 1136, 1113, 1084, 1030, 977, 948, 875, 844, 729, 649, 628, 587, 566.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClO}_6^+$: 369.1099 $[\text{M}+\text{H}]^+$; m/z gefunden: 369.1099.

5.2.7 Vorschriften zu Kapitel 3.1.7

(13*S*,14*R*,15*R*)-13-Chloracetoxyl-14-deoxyoxacyclododecindion (**244**)

In Anlehnung an eine Vorschrift von *Gille und Hiersemann et al.* synthetisiert.^[326]

Alkohol **67** (8.00 mg, 21.7 μmol , 1.00 Äq.), Chloressigsäure (**205**, 6.80 mg, 71.6 μmol , 3.30 Äq.) und PPh_3 (18.8 mg, 71.6 μmol , 3.30 Äq.) wurden in trockenem THF (0.40 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. DEAD (2.2 M in Toluol, 32.5 μL , 71.6 μmol , 3.30 Äq.) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktion wurde 1 h bei 0 °C und weitere 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch die Zugabe von NH_4Cl -Lösung (sat., aq., 5 mL) wurde die Reaktion gequench und mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Für analytische Zwecke wurde das Rohprodukt mittels präparativer HPLC (MN C_{18} -HTEC, isokratisch 40% MeCN in H_2O , 20 min) gereinigt, sodass der Ester **244** (1.50 mg, 3.37 μmol , 16%) als farbloses Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 1.50 mg (3.37 μmol , 16%).

R_f -Wert: 0.08 (cHex/EtOAc, 3:1, 1% AcOH).

t_R -Wert (HPLC): 9.3 min (MN C_{18} -HTEC, isokratisch 40% MeCN in H_2O).

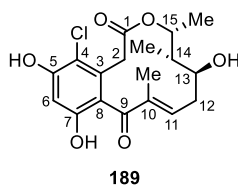
$[\alpha]_D^{22}$ = +59.9 (c 0.15, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, MeCN- d_3 , ppm): δ_{H} = 6.55–6.49 (m, 2H, 6-CH, 11-CH), 5.14 (ddd, J = 8.0, 2.8, 1.5 Hz, 1H, 13-CH), 4.84 (pseudo-quint, J = 6.5 Hz, 1H, 15-CH), 4.09 (s, 2H, 13- $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.51 (d, J = 16.9 Hz, 1H, 2- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 3.22 (d, J = 16.9 Hz, 1H, 2- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 2.84 (ddd, J = 14.8, 11.5, 8.0 Hz, 1H, 12- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 2.33 (d, J = 14.8 Hz, 1H, 12- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 2.00–1.95 (m, 1H, 14-CH), 1.83 (t, J = 1.40 Hz, 3H, 10- CH_3), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 15- CH_3), 0.95 (d, J = 7.3 Hz, 3H, 14- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, MeCN- d_3 , ppm): δ_{C} = 199.1 (9-CO), 168.9 (1-COO), 167.8 (13- $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 154.5 (7-C), 154.4 (5-C), 146.3 (11-CH), 139.5 (10-C), 132.7 (3-C), 122.6 (8-C), 113.5 (4-CCl), 103.5 (6-CH), 76.9 (13-CH), 72.3 (15-CH), 42.7 (14-CH), 42.2 (13- $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 39.1 (2- CH_2), 33.4 (12- CH_2), 18.8 (15- CH_3), 16.0 (14- CH_3), 10.7 (10- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3362, 2980, 2934, 1729, 1684, 1654, 1646, 1636, 1616, 1608, 1465, 1456, 1437, 1419, 1375, 1350, 1293, 1251, 1176, 1157, 1100, 1070, 1021, 974, 945, 848, 733, 656.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{O}_7^+$: 445.0815 $[\text{M}+\text{H}]^+$; m/z gefunden: 445.0812.

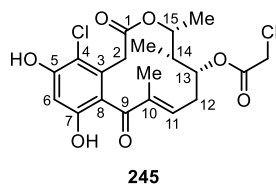
(13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**)

In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift synthetisiert.^[327]

Der Chloressigsäureester **244** (1.45 mg, 3.26 μmol , 1.00 Äq.) und Thioharnstoff (0.27 mg, 3.59 μmol , 1.10 Äq.) wurden in EtOH (0.15 mL) gelöst und die Reaktionslösung über Nacht (20 h) bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 1:1, 1% AcOH) gereinigt, sodass der Naturstoff (13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion **189** (0.69 mg, 1.56 μmol , 48%) als farbloses Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 0.69 mg (1.56 μmol , 48%).

Die analytischen Daten sind identisch mit den Daten, die zuvor in dieser Arbeit berichtet wurden.

(13*R*,14*R*,15*R*)-13-Chloracetoxyl-14-deoxyoxacyclododecindion (**245**)

In Anlehnung an eine Vorschrift von *Gille und Hiersemann et al.* synthetisiert.^[326]

Alkohol **189** (13.0 mg, 35.2 μmol , 1.00 Äq.), Chloressigsäure (**205**, 11.0 mg, 116 μmol , 3.30 Äq.) und PPh_3 (30.5 mg, 116 μmol , 3.30 Äq.) wurden in trockenem THF (0.65 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. DEAD (2.2 M in Toluol, 52.9 μL , 116 μmol , 3.30 Äq.) wurde tropfenweise zugegeben und die Reaktion wurde 1 h bei 0 °C und weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch die Zugabe von NH_4Cl -Lösung (sat., aq., 5 mL) wurde die Reaktion gequench und mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Für analytische Zwecke wurde das Rohprodukt mittels präparativer HPLC (MN C_{18} -HTEC, isokratisch 40% MeCN in H_2O , 20 min) gereinigt, sodass der Ester **245** (1.34 mg, 3.64 μmol , 10%) als farbloses Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 1.34 mg (3.64 μmol , 10%).

R_f -Wert: 0.38 (cHex/EtOAc, 1:1, 1% AcOH).

t_R -Wert (HPLC): 6.8 min (MN C_{18} -HTEC, isokratisch 40% MeCN in H_2O).

$[\alpha]_D^{22} = +58.2$ (c 0.11, MeOH).

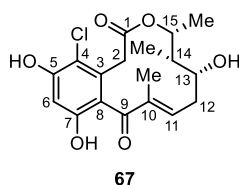
$^1\text{H-NMR}$, **COSY**, **NOESY** (600 MHz, DMSO- d_6 , ppm): $\delta_{\text{H}} = 10.29$ (s, 1H, 7-COH), 9.76 (s, 1H, 5-COH), 6.51 (s, 1H, 6-CH), 6.44–6.36 (m, 1H, 11-CH), 4.76–4.68 (m, 1H, 15-CH), 4.43 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, 13-CO₂CH_{2-A}Cl), 4.39 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, 13-CO₂CH_{2-A}Cl), 4.36–4.29 (m, 1H, 13-CH), 3.50 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, 2-CH_{2-A}), 3.04 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, 2-CH_{2-B}), 2.60–2.52 (m, 1H, 12-CH_{2-A}), 2.47–2.39 (m, 1H, 12-CH_{2-B}), 1.93–1.84 (m, 1H, 14-CH), 1.81 (s, 3H, 10-CH₃), 1.02 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, 15-CH₃), 0.77 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, 14-CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$, **HSQC**, **HMBC** (151 MHz, DMSO- d_6 , ppm): $\delta_{\text{C}} = 197.8$ (9-CO), 167.8 (1-COO), 167.1 (13-CO₂CH₂Cl), 153.7 (7-C), 153.4 (5-C), 144.2 (11-CH), 139.0 (10-C), 130.8 (3-C), 120.8 (8-C), 111.4 (4-CCl), 102.4 (6-CH), 76.1 (13-CH), 74.7 (15-CH), 42.2 (14-CH), 41.2 (13-CO₂CH₂Cl), 37.5 (2-CH₂), 34.6 (12-CH₂), 18.0 (15-CH₃), 10.9 (14-CH₃), 10.3 (10-CH₃).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2986, 2928, 2856, 2740, 1729, 1673, 1612, 1462, 1433, 1397, 1245, 1200, 1136, 1070, 1028, 1011, 986, 949, 834, 799, 721, 683, 650, 587, 570, 512$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₀H₂₃Cl₂O₇⁺: 445.0815 [M+H]⁺; m/z gefunden: 445.0811.

(13*R*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**67**)



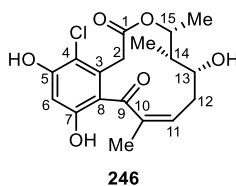
In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift synthetisiert.^[327]

Der Chloressigsäureester **245** (1.45 mg, 3.26 μmol , 1.00 Äq.) und Thioharnstoff (0.30 mg, 3.91 μmol , 1.20 Äq.) wurden in EtOH (0.15 mL) gelöst und die Reaktionslösung über Nacht (20 h) bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 1:1, 1% AcOH) gereinigt, sodass der vorgeschlagene Naturstoff (13*R*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion **67** (0.95 mg, 2.58 μmol , 79%) als farbloses Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 0.95 mg (2.58 μmol , 79%).

Die analytischen Daten sind identisch mit den Daten, die zuvor in dieser Arbeit berichtet wurden.

(13*R*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (Z-Isomer) (**246**)



Das *E*-Isomer **67** (20.1 mg, 54.5 μ mol, 1.00 Äq.) wurde unter Schutzgasatmosphäre in einem Quarzrohr vorgelegt und in entgastem DMSO (10 mL) gelöst. Das Reaktionsgefäß wurde in einen *Rayonet*[®]-Photoreaktor überführt und bei Raumtemperatur mit UV-A ($\lambda = 400\text{--}340$ nm, 16 \times 8 W) bestrahlt. Nach 6 h wurde mit Hilfe von HPLC-ESI-MS ein ausreichendes *E/Z*-Verhältnis von 52:48 detektiert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Zur biologischen Auswertung erfolgte die Trennung beider Stereoisomere durch präparative HPLC (C₁₈-HTEC, isokratisch 25% MeCN in H₂O, 20 min) und lieferte das *Z*-Isomer **246** (7.50 mg, 20.3 μ mol, 37%, 70% *brsm*) als farbloses Lyophilisat.

Ausbeute: 7.50 mg (20.3 μ mol, 37%, 70% *brsm*).

R_f-Wert: 0.29 (cHex/EtOAc, 1:1, 1% AcOH).

Schmelzbereich: 91–102 °C (MeCN/H₂O).

t_R-Wert (HPLC): 11.4 min (MN PFP, isokratisch 25% MeCN in H₂O).

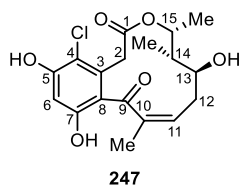
[α]_D²² = +87.4 (c 0.11, MeOH).

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): $\delta_{\text{H}} = 10.54$ (s, 1H, 7-COH), 9.94 (s, 1H, 5-COH), 6.47 (s, 1H, 6-CH), 6.10–6.04 (m, 1H, 11-CH), 4.66 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, 13-OH), 4.84 (dq, *J* = 9.2, 6.1 Hz, 1H, 15-CH), 3.90 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, 2-CH_{2-A}), 3.72 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, 2-CH_{2-B}), 2.96–2.86 (m, 1H, 13-CH), 2.48–2.35 (m, 1H, 12-CH_{2-A}), 1.87 (s, 3H, 10-CH₃), 1.75–1.57 (m, 1H, 12-CH_{2-B}), 1.37 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H, 14-CH), 1.09 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 15-CH₃), 0.78 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 14-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): $\delta_{\text{C}} = 198.8$ (9-CO), 167.9 (1-COO), 155.3 (7-C), 155.2 (5-C), 137.2 (10-C), 135.2 (11-CH), 131.2 (3-C), 122.7 (8-C), 112.8 (4-CCl), 102.5 (6-CH), 75.2 (15-CH), 73.6 (13-CH), 43.7 (14-CH), 37.0 (12-CH₂), 35.3 (2-CH₂), 20.8 (10-CH₃), 19.3 (15-CH₃), 13.9 (14-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 3319, 2980, 2923, 2854, 1709, 1593, 1489, 1446, 1372, 1337, 1319, 1254, 1163, 1148, 1104, 1085, 1044, 1023, 1001, 973, 953, 925, 845, 756, 738, 699, 659, 628, 585$.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₈H₂₂ClO₆⁺: 369.1099 [M+H]⁺; *m/z* gefunden: 369.1092.

(13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (*Z*-Isomer) (**247**)

Das *E*-Isomer **189** (23.8 mg, 64.4 μmol , 1.00 Äq.) wurde unter Schutzgasatmosphäre in einem Quarzrohr vorgelegt und in entgastem DMSO (10 mL) gelöst. Das Reaktionsgefäß wurde in einen *Rayonet*[®]-Photoreaktor überführt und bei Raumtemperatur mit UV-A ($\lambda = 400\text{--}340\text{ nm}$, 16 \times 8 W) bestrahlt. Nach 6 h wurde mit Hilfe von HPLC-ESI-MS ein ausreichendes *E/Z*-Verhältnis von 62:38 detektiert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Zur biologischen Auswertung erfolgte die Trennung beider Stereoisomere durch präparative HPLC (C_{18} -HTEC, isokratisch 25% MeCN in H_2O , 20 min) und lieferte das *Z*-Isomer **247** (9.90 mg, 26.8 μmol , 42%, 89% *brsm*) als farbloses Lyophilisat.

Ausbeute: 9.90 mg (26.8 μmol , 42%, 89% *brsm*).

R_f -Wert: 0.24 (*c*Hex/EtOAc, 1:1, 1% AcOH).

Schmelzbereich: 83–92 °C (MeCN/ H_2O).

t_R -Wert (HPLC): 11.2 min (MN PFP, isokratisch 25% MeCN in H_2O).

$[\alpha]_D^{22}$ = –51.1 (*c* 0.10, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ_{H} = 10.52 (s, 1H, 7-COH), 9.88 (s, 1H, 5-COH), 6.45 (s, 1H, 6-CH), 5.95–5.82 (m, 1H, 11-CH), 4.67–4.59 (m, 2H, 13-OH, 15-CH), 3.86 (d, $J = 14.2\text{ Hz}$, 1H, 2- $\text{CH}_2\text{-A}$), 3.67 (d, $J = 14.2\text{ Hz}$, 1H, 2- $\text{CH}_2\text{-B}$), 3.56–3.50 (m, 1H, 13-CH), 2.20–1.89 (m, 2H, 12- CH_2), 1.87 (s, 3H, 10- CH_3), 1.60–1.53 (m, 1H, 14-CH), 1.04 (d, $J = 6.3\text{ Hz}$, 3H, 15- CH_3), 0.76 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H, 14- CH_3).

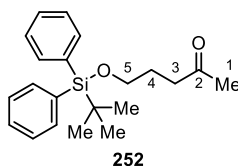
$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ_{C} = 198.6 (9-CO), 167.7 (1-COO), 155.3 (7-C), 155.2 (5-C), 137.3 (10-C), 134.9 (11-CH), 130.5 (3-C), 123.3 (8-C), 112.7 (4-CCI), 102.5 (6-CH), 72.2 (15-CH), 72.1 (13-CH), 40.4 (14-CH), 35.5 (12- CH_2), 35.3 (2- CH_2), 20.8 (10- CH_3), 18.7 (15- CH_3), 15.2 (14- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3288, 2924, 2853, 1712, 1585, 1440, 1376, 1244, 1151, 1104, 1070, 1041, 1019, 952, 929, 845, 782, 737, 705, 627, 618, 595, 576.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClO}_6^+$: 369.1099 $[\text{M}+\text{H}]^+$; m/z gefunden: 369.1095.

5.2.8 Vorschriften zu Kapitel 3.2.1

5-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)pentan-2-on (**252**)



Unter Verwendung einer publizierten Vorschrift von *Kilbinger et al.* synthetisiert.^[357]

5-Hydroxy-2-pentanone (**251**, 1.00 g, 9.79 mmol, 1.00 Äq.) und Imidazol (1.33 g, 19.6 mmol, 2.00 Äq.) wurden in trockenem CH₂Cl₂ (5 mL) gelöst. *tert*-Butyldiphenylchlorsilan (2.80 mL, 10.8 mmol, 1.10 Äq.) wurde anschließend bei 0 °C hinzugegeben (über 10 min) und die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach 22 h wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc, 3:1) gereinigt, sodass der TBDPS-Ether **252** (3.14 g, 9.22 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 3.14 g (9.22 mmol, 94%).

R_f-Wert: 0.50 (cHex/EtOAc, 5:1).

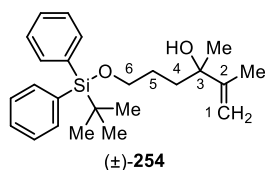
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_H = 7.70–7.64 (m, 4H, CH_{arom}), 7.47–7.35 (m, 6H, CH_{arom}), 3.69 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, 5-CH₂), 2.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 3-CH₂), 2.14 (s, 3H, 1-CH₃), 1.85 (tt, *J* = 7.2, 6.1 Hz, 2H, 4-CH₂), 1.07 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_C = 209.0 (2-CO), 135.6 (4C, 4 x *o*-CH), 133.9 (2C, 2 x *ipso*-C), 129.7 (2C, 2 x *p*-CH), 127.8 (4C, 4 x *m*-CH), 63.1 (5-CH₂), 40.2 (3-CH₂), 30.1 (1-CH₃), 27.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 26.8 (4-CH₂), 19.3 (SiC(CH₃)₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3071, 2956, 2931, 2892, 2858, 1717, 1589, 1472, 1428, 1388, 1361, 1310, 1258, 1188, 1165, 1110, 998, 938, 918, 823, 780, 741, 702, 687, 614, 506, 427, 410.

HRMS (APCI): *m/z* berechnet für C₂₁H₂₉O₂Si⁺: 341.1932 [M+H]⁺; *m/z* gefunden: 34.1926.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[357]

(±)-6-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-2,3-dimethylhex-1-en-3-ol (254)

Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Nakata et al.* synthetisiert.^[358]

Zu einer Lösung des Pentanonons **252** (0.30 g, 0.88 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (4 mL) wurde unter Schutzgasatmosphäre Isopropenylmagnesiumbromid (**253**, 0.5 M in THF, 3.52 mL, 1.76 mmol, 2.00 Äq.) tropfenweise bei 0 °C hinzugegeben. Nach 1.5 h wurde die Reaktion durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung (sat., aq., 10 mL) beendet. Die verbliebene Lösung wurde mit EtOAc (3 x 30 mL) extrahiert, die kombinierten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (cHex/EtOAc, 30:1) konnte der Alkohol (±)-**254** (0.21 g, 0.54 mmol, 61%) als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute: 0.21 g (0.54 mmol, 61%).

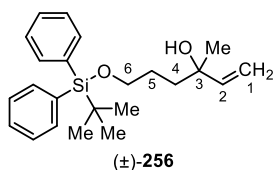
R_f-Wert: 0.10 (cHex/EtOAc, 30:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_H = 7.64–7.65 (m, 4H, CH_{arom}), 7.48–7.35 (m, 6H, CH_{arom}), 4.90 (dd, *J* = 2.6, 0.7 Hz, 1H, 1-CH_{2-A}), 4.71 (dq, *J* = 2.6, 1.4 Hz, 1H, 1-CH_{2-B}), 4.37 (s, 1H, 3-OH), 3.61 (m, 2H, 6-CH₂), 1.65 (dd, *J* = 1.4, 0.7 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.60–1.33 (m, 4H, 4-CH₂, 5-CH₂), 1.16 (s, 3H, 3-CH₃), 0.98 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_C = 150.7 (2-C), 135.0 (4C, 4 x *o*-CH), 133.4 (2C, 2 x *ipso*-C), 129.8 (2C, 2 x *p*-CH), 127.9 (4C, 4 x *m*-CH), 109.3 (1-CH₂), 73.4 (3-C), 64.0 (6-CH₂), 36.4 (4-CH₂), 27.6 (3-CH₃), 27.1 (5-CH₂), 26.7 (3C, SiC(CH₃)₃), 19.2 (2-CH₃), 18.8 (SiC(CH₃)₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3449, 3071, 3049, 2955, 2931, 2895, 2858, 1472, 1446, 1428, 1390, 1307, 1252, 1203, 1110, 1092, 1050, 1030, 999, 938, 899, 823, 740, 702, 668, 613, 568, 505, 459, 443, 428.

HRMS (APCI): *m/z* berechnet für C₂₄H₃₅O₂Si⁺: 383.2401 [M+H]⁺; *m/z* gefunden: 383.2397.

(±)-6-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylhex-1-en-3-ol (256**)**

Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Nakata et al.* synthetisiert.^[358]

Zu einer Lösung des Pentanon **252** (2.40 g, 7.05 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (32 mL) wurde unter Schutzgasatmosphäre Vinylmagnesiumbromid (**255**, 1 M in THF, 14.1 mL, 14.1 mmol, 2.00 Äq.) tropfenweise bei 0 °C hinzugegeben. Nach 2.75 h wurde die Reaktion durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung (sat., aq., 30 mL) beendet. Die verbliebene Lösung wurde mit EtOAc (3 x 60 mL) extrahiert, die kombinierten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (cHex/EtOAc, 30:1) konnte der Alkohol (±)-**256** (2.01 g, 5.45 mmol, 77%) als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute: 2.01 g (5.45 mmol, 77%).

R_f-Wert: 0.44 (cHex/EtOAc, 10:1).

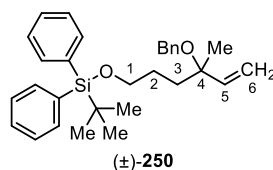
¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_H = 7.63–7.66 (m, 4H, CH_{arom}), 7.49–7.38 (m, 6H, CH_{arom}), 5.81 (dd, *J* = 17.4, 10.7 Hz, 1H, 2-CH), 5.10 (dd, *J* = 17.4, 2.0 Hz, 1H, 1-CH_{2-A}), 4.92 (dd, *J* = 10.7, 2.0 Hz, 1H, 1-CH_{2-B}), 4.43 (s, 1H, 3-OH), 3.65–3.57 (m, 2H, 6-CH₂), 1.60–1.40 (m, 4H, 4-CH₂, 5-CH₂), 1.11 (s, 3H, 3-CH₃), 0.98 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_C = 146.2 (2-C), 135.0 (4C, 4 x *o*-CH), 133.4 (2C, 2 x *ipso*-C), 129.8 (2C, 2 x *p*-CH), 127.9 (4C, 4 x *m*-CH), 110.9 (1-CH₂), 71.3 (3-C), 64.1 (6-CH₂), 38.2 (4-CH₂), 27.7 (3-CH₃), 27.1 (5-CH₂), 26.7 (3C, SiC(CH₃)₃), 18.8 (SiC(CH₃)₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3449, 3071, 3049, 2955, 2931, 2895, 2858, 1472, 1446, 1428, 1390, 1307, 1252, 1203, 1110, 1092, 1050, 1030, 999, 938, 899, 823, 740, 702, 668, 613, 568, 505, 459, 443, 428.

HRMS (APCI): *m/z* berechnet für C₂₃H₃₃O₂Si⁺: 369.2244 [M+H]⁺; *m/z* gefunden: 369.2239.

(±)-((4-(Benzyloxy)-4-methylhex-5-en-1-yl)oxy)(*tert*-butyl)diphenylsilan (**250**)²²



Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Guindon et al.* synthetisiert.^[293]

Zu einer eisgekühlten Lösung des *tertiären* Alkohols (±)-**256** (1.00 g, 2.71 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem Diethylether (15 mL) wurde unter Schutzgasatmosphäre Benzyl-2,2,2-Trichloracetimidat (1.26 mL, 6.78 mmol, 2.50 Äq.) und katalytische Mengen TfOH (23.8 µL, 271 µmol, 0.10 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei einer maximalen Badtemperatur von 0 °C gerührt, bevor erneut TfOH (23.8 µL, 271 µmol, 0.10 Äq.) hinzugefügt wurde (Zugabe von TfOH erfolgte nach 0 h, 1 h, 1.5 h und 2 h bis zu einer maximalen Menge von 0.4 Äq.). Die Reaktion wurde nach 3 h durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung (sat., aq., 5 mL) und H₂O (5 mL) beendet. Nach der Extraktion mit EtOAc (3 x 15 mL) wurden die kombinierten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (cHex/EtOAc, 50:1) konnte der Benzylether (±)-**250** (1.08 g, 2.35 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten werden. Neben der gewünschten Zielverbindung wurden in Abhängigkeit der Reaktionstemperatur und der zugegebenen Menge an TfOH verschiedene Nebenprodukte beobachtet.

Ausbeute: 1.08 g (2.35 mmol, 87%).

R_f-Wert: 0.77 (cHex/EtOAc, 3:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_H = 7.63–7.56 (m, 4H, CH_{arom}), 7.48–7.36 (m, 6H, CH_{arom}), 7.34–7.20 (m, 5H, CH_{arom}), 5.88–5.77 (m, 1H, 5-CH), 5.10 (dd, *J* = 2.7, 1.6 Hz, 1H, 6-CH_{2-A}), 4.92 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H, 6-CH_{2-B}), 4.31 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, 4-CH_{2-A} Bn), 4.28 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, 4-CH_{2-A} Bn), 3.69–3.62 (m, 2H, 1-CH₂), 1.68–1.51 (m, 4H, 2-CH₂, 3-CH₂), 1.24 (s, 3H, 4-CH₃), 0.98 (s, 9H, C(CH₃)₃).

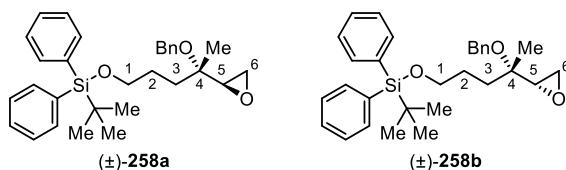
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_C = 143.1 (5-C), 139.6 (*ipso*-C_{Bn}), 135.0 (4C, 4 x *o*-CH_{TBDPS}), 133.3 (2C, 2 x *ipso*-C_{TBDPS}), 129.8 (2C, 2 x *p*-CH_{TBDPS}), 128.1 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 127.8 (4C, 4 x *m*-CH_{TBDPS}), 127.0 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 126.9 (*p*-CH_{Bn}), 114.6 (6-CH₂), 77.0 (4-C), 63.8 (1-CH₂), 63.6 (4-CH₂ Bn), 35.1 (3-CH₂), 26.7 (3C, SiC(CH₃)₃), 26.6 (2-CH₂), 22.4 (4-CH₃), 18.8 (SiC(CH₃)₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3070, 3032, 2954, 2931, 2894, 2858, 1472, 1454, 1428, 1413, 1383, 1258, 1187, 1110, 1092, 1066, 1028, 1000, 924, 823, 733, 701, 613, 505, 489.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₀H₃₈O₂SiNH₄⁺: 476.2979 [M+NH₄]⁺; *m/z* gefunden: 476.2977.

²² Die Bedingungen zur Darstellung dieser Verbindung wurden von [REDACTED] optimiert.

(±)-((4-(Benzyloxy)-4-(oxiran-2-yl)pentyl)oxy)(*tert*-butyl)diphenylsilan (**258a** & **258b**)²³



Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Chen et al.* synthetisiert.^[360]

Zu einer Lösung des Olefins (±)-**250** (904 mg, 1.97 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (35 mL) wurde *m*-CPBA (70–75% w/w, 562 mg, 2.36 mmol, 1.20 Äq.) hinzugegeben und die Reaktion für 16 h gerührt, bevor erneut *m*-CPBA (70–75% w/w, 681 mg, 2.86 mmol, 1.45 Äq.) hinzugefügt wurde. Nach 2 d wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHSO₃-Lösung (sat., aq., 10 mL) abgebrochen. Nach der Extraktion mit CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) wurden die kombinierten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (cHex/EtOAc, 10:1) konnten die Epoxide (±)-**258a** und (±)-**258b** (650 mg, 1.37 mmol, 69%) als Diastereomerenmischung in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

Ausbeute: 650 mg (1.37 mmol, 69%).

R_f-Wert: 0.63 (cHex/EtOAc, 3:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_H = 7.63–7.56 (m, 8H, CH_{arom}), 7.48–7.36 (m, 12H, CH_{arom}), 7.34–7.20 (m, 10H, CH_{arom}), 4.53–4.38 (m, 4H, 2 x 4-CH₂ Bn), 3.69–3.62 (m, 4H, 2 x 1-CH₂), 3.06–2.96 (m, 2H, 2 x 5-CH), 2.71–2.62 (m, 4H, 2 x 6-CH₂), 1.74–1.45 (m, 8H, 2 x 2-CH₂, 2 x 3-CH₂), 1.13 (s, 3H, 4-CH₃), 1.02–0.94 (m, 21H, 2 x C(CH₃)₃, 4-CH₃).

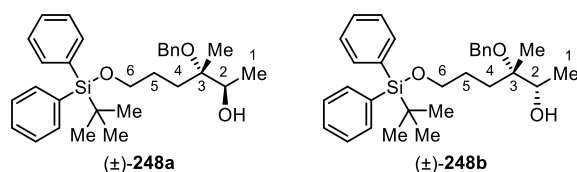
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_C = 139.4 (2C, 2 x ipso-C_{Bn}), 135.0 (8C, 2 x 4 x o-CH_{TBDPS}), 133.3 (4C, 2 x 2 x ipso-C_{TBDPS}), 129.8 (4C, 2 x 2 x p-CH_{TBDPS}), 128.1 (4C, 2 x 2 x m-CH_{Bn}), 127.9 (8C, 2 x 4 x m-CH_{TBDPS}), 127.1 (p-CH_{Bn}), 127.1 (4C, 2 x 2 x o-CH_{Bn}), 127.1 (p-CH_{Bn}), 75.7 (4-C), 74.8 (4-C), 64.0 (1-CH₂), 63.9 (1-CH₂), 63.8 (4-CH₂ Bn), 63.8 (4-CH₂ Bn), 56.5 (5-CH), 56.4 (5-CH), 42.9 (6-CH₂), 42.3 (6-CH₂), 33.1 (3-CH₂), 30.7 (3-CH₂), 26.7 (6C, 2 x SiC(CH₃)₃), 26.2 (2-CH₂), 25.8 (2-CH₂), 19.9 (4-CH₃), 18.8 (2C, 2 x SiC(CH₃)₃), 17.1 (4-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 3069, 2955, 2931, 2894, 2858, 1497, 1472, 1428, 1388, 1363, 1308, 1260, 1229, 1195, 1108, 1091, 1064, 1028, 998, 939, 911, 876, 823, 800, 734, 701, 613, 505, 461, 419.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₀H₃₈O₃SiNa⁺: 497.2482 [M+Na]⁺; *m/z* gefunden: 497.2479.

²³ Zusätzlich zur Darstellung durch *Kevin Seipp*, erfolgte die Synthese dieser Verbindung unter gleichen Bedingungen auch durch [REDACTED].

(±)-3-(Benzyloxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl(oxy)-3-methylhexan-2-ol (**248a** & **248b**))²⁴



Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Herz et al.* synthetisiert.^[361]

Die Epoxide (±)-**258a** und (±)-**258b** (194 mg, 409 μmol, 1.00 Äq.) wurde unter Schutzgasatmosphäre in trockenem THF (3 mL) gelöst und zu einer Suspension aus LiAlH₄ (31.0 mg, 818 μmol, 2.00 Äq.) in trockenem THF (3.5 mL) langsam bei 0 °C hinzugegropft. Die Reaktion wurde für 2 h bei 0 °C gerührt, bevor diese durch Zugabe von H₂O (2 mL) abgebrochen wurde. Nach der Extraktion mit CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) wurden die kombinierten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (cHex/EtOAc, 30:1) konnten die Benzylether (±)-**248a** und (±)-**248b** (108 mg, 227 μmol, 57%) als Diastereomerenmischung in Form eines farblosen Öls erhalten werden. Für analytische Zwecke wurde eine kleine Menge durch präparative HPLC gereinigt (ACE5 C₁₈-PFP, isokratisch 80% MeCN in H₂O, 20 min).

Ausbeute: 108 mg (227 μmol, 57%).

R_f-Wert: 0.63 (cHex/EtOAc, 5:1).

t_R-Wert (HPLC): 6.8 min (VWR Avantor ACE5 C₁₈-PFP, isokratisch 80% MeCN in H₂O).

¹H-NMR, COSY (600 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_H = 7.62–7.57 (m, 8H, CH_{arom}), 7.47–7.37 (m, 12H, CH_{arom}), 7.32–7.21 (m, 10H, CH_{arom}), 4.54 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, 2-OH), 4.45 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, 3-CH_{2-A}Bn), 4.42–4.68 (m, 4H, 2-OH, 4-CH_{2-A}, 2 x 4-CH_{2-B}), 3.75–3.59 (m, 6H, 2 x 2-CH, 2 x 6-CH₂), 1.75–1.49 (m, 8H, 2 x 4-CH₂, 2 x 5-CH₂), 1.08 (s, 3H, 3-CH₃), 1.06 (s, 3H, 3-CH₃), 1.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 1-CH₃), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 1-CH₃), 0.98 (s, 18H, 2 x C(CH₃)₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_C = 140.0 (*ipso*-C_{Bn}), 139.8 (*ipso*-C_{Bn}), 135.1 (4C, 4 x *o*-CH_{TBDPS}), 135.0 (4C, 4 x *o*-CH_{TBDPS}), 133.4 (2C, 2 x *ipso*-C_{TBDPS}), 133.4 (2C, 2 x *ipso*-C_{TBDPS}), 129.8 (4C, 2 x 2 x *p*-CH_{TBDPS}), 128.1 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 128.0 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 127.9 (8C, 2 x 4 x *m*-CH_{TBDPS}), 127.1 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 127.0 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 126.9 (*p*-CH_{Bn}), 126.9 (*p*-CH_{Bn}), 78.9 (3-C), 78.6 (3-C), 70.0 (2-CH), 68.6 (2-CH), 64.1 (6-CH₂), 64.1 (6-CH₂), 63.0 (3-CH_{2-Bn}), 62.6 (3-CH_{2-Bn}), 30.0 (4-CH₂), 29.8 (4-CH₂), 26.7 (6C, 2 x SiC(CH₃)₃), 26.2 (5-CH₂), 25.8 (5-CH₂), 19.0 (3-CH₃), 18.8 (3-CH₃), 18.0 (1-CH₃), 17.9 (1-CH₃), 17.6 (2 x SiC(CH₃)₃).

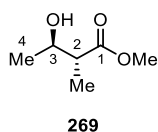
IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3451, 3072, 3048, 3030, 2957, 2932, 2893, 2858, 1589, 1495, 1471, 1462, 1454, 1428, 1385, 1307, 1260, 1197, 1110, 1092, 1029, 1008, 940, 917, 882, 824, 799, 735, 702, 614, 558, 505, 489, 460, 437, 421, 410.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₀H₄₀O₃SiNa⁺: 499.2639 [M+Na]⁺; *m/z* gefunden: 499.2655.

²⁴ Zusätzlich zur Darstellung durch *Kevin Seipp*, erfolgte die Synthese dieser Verbindung unter gleichen Bedingungen auch durch ██████████, wobei keine reproduzierbaren Ausbeuten (8–57%, ohne fcc 86% Rohprodukt) erreicht werden konnten.

5.2.9 Vorschriften zu Kapitel 3.2.2

(2*R*,3*R*)-3-Hydroxy-2-methylbutansäuremethylester (**269**)²⁵



Unter Verwendung einer publizierten Vorschrift von *Clark et al.* synthetisiert.^[366]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 8.47 mL, 21.2 mmol, 2.50 Äq.) bei 0 °C zu einer Lösung aus Diisopropylamin (3.21 mL, 22.9 mmol, 2.70 Äq.) in trockenem THF (24 mL) getropft. Die resultierende Lösung wurde für 1 h gerührt und anschließend auf –78 °C gekühlt, gefolgt von der Zugabe des Esters **268** (1.00 g, 8.47 mmol, 1.0 Äq.) in THF (14 mL). Nach 0.75 h wurde MeI tropfenweise zugegeben und die Reaktionslösung für 2 h gerührt, bevor diese auf –20 °C erwärmt und weitere 1.75 h gerührt wurde. Das Kältebad wurde entfernt und die Reaktion durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung (sat., aq., 100 mL) gequencht. Nach der Extraktion mit EtOAc (3 x 30 mL) wurden die vereinten organischen Phasen mit HCl (1 M, aq., 48 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Destillation (11 mbar, 65 C) des Rohprodukts lieferte den alkylierten Ester **269** (844 mg, 6.39 mmol, 75%) als schwach gelbe Flüssigkeit.

Ausbeute: 844 mg (6.39 mmol, 75%).

R_f-Wert: 0.35 (cHex/EtOAc, 3:1).

Siedepunkt: 65 °C (11 mbar).

[α]_D²³ = –26.9 (c 1.04, CHCl₃).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_H = 3.88 (pseudo-p, *J* = 6.5 Hz, 1H, 3-CH), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 2.45 (pseudo-p, *J* = 7.2 Hz, 1H, 2-CH), 1.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 2-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_C = 176.5 (1-COOMe), 69.6 (3-CH), 51.9 (OCH₃), 47.0 (2-CH), 20.9 (4-CH₃), 14.3 (2-CH₃).

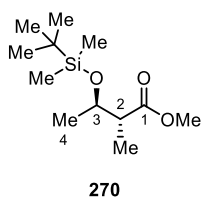
IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3438, 2977, 2954, 2886, 1718, 1457, 1437, 1406, 1378, 1360, 1327, 1263, 1200, 1173, 1111, 1078, 1045, 1002, 965, 916, 861, 834, 817, 757.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₆H₁₃O₃⁺: 133.0859 [M+H⁺]; gefunden: 133.0857.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[366]

²⁵ Diese Verbindung wurde auch durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

(2*R*,3*R*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbutansäuremethylester (**270**)²⁶



Unter Verwendung einer Vorschrift von *van de Weghe et al.* synthetisiert.^[368]

Imidazol (1.24 g, 18.2 mmol, 1.50 Äq.) und *tert*-Butyldimethylchlorsilan (2.74 g, 18.2 mmol, 1.50 Äq.) wurden in sequentieller Reihenfolge zu einer Lösung des Alkohols **269** (1.60 g, 12.1 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (35 mL) gegeben und über Nacht (18 h) gerührt. Nach vollständiger Umsetzung des Startmaterials **269** wurde die Reaktion durch Zugabe von H₂O (20 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit *brine* (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 20:1) den TBS-blockierten Alkohol **270** (2.62 g, 10.7 mmol, 88%) als farbloses Öl.

Ausbeute: 2.62 g (10.7 mmol, 88%).

R_f-Wert: 0.10 (cHex/EtOAc, 20:1).

[α]_D²³ = -39.1 (c 1.02, CHCl₃).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_H = 4.00 (dq, *J* = 7.5, 6.2 Hz, 1H, 3-CH), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 2.49 (pseudo-p, *J* = 7.1 Hz, 1H, 2-CH), 1.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 2-CH₃), 0.85 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.05 (s, 3H, Si-CH₃), 0.02 (s, 3H, Si-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_C = 175.8 (1-COOMe), 70.4 (3-CH), 51.6 (OCH₃), 48.3 (2-CH), 25.8 (3C, SiC(CH₃)₃), 20.8 (4-CH₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 12.9 (2-CH₃), -4.2 (SiCH₃), -5.0 (SiCH₃).

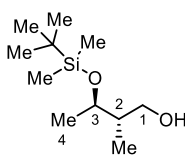
IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2931, 2887, 2858, 1740, 1462, 1435, 1379, 1361, 1322, 1253, 1196, 1174, 1112, 1066, 1036, 1007, 994, 975, 948, 872, 833, 810, 775, 745, 665, 456, 421.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₂H₂₆O₃SiH⁺: 247.1724 [M+H⁺]; gefunden: 247.1727.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[368]

²⁶ Diese Verbindung wurde auch durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

(2*R*,3*R*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbutan-1-ol (**271**)²⁷



271

Unter Verwendung einer Vorschrift von *Fürstner et al.* synthetisiert.^[367]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde DIBAL-H (1 M in CH₂Cl₂, 12.5 mL, 12.5 mmol, 2.50 Äq.) bei 0 °C und innerhalb von 30 min zu einer vorgekühlten Lösung des Esters **270** (1.31 g, 4.98 mmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (20 mL) gegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 2 h wurde die Reaktion durch die Zugabe von EtOAc (2 mL) gequencht, *Rochelle*-Salz (sat., aq., 20 mL) wurde zugegeben und der Kolbeninhalt für weitere 2 h gerührt. Danach wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 10:1 zu 7:1) gereinigt und der Alkohol **271** (1.02 g, 4.69 mmol, 94%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute: 1.02 g (4.69 mmol, 94%).

R_f-Wert: 0.28 (cHex/EtOAc, 5:1).

[α]_D²⁴ = -26.9 (c 0.99, CHCl₃).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_H = 3.84–3.73 (m, 2H, 3-CH, 1-CH_{2-A}), 3.55 (dd, *J* = 10.9, 5.7 Hz, 1H, 1-CH_{2-B}), 2.87 (s_{br}, 1H, 1-OH), 1.59 (qtd, *J* = 7.0, 5.7, 3.5 Hz, 1H, 2-CH), 1.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 4-CH₃), 0.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 2-CH₃), 0.89 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.09 (s, 3H, Si-CH₃), 0.09 (s, 3H, Si-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_C = 74.3 (3-CH), 66.0 (1-CH₂), 41.8 (2-CH), 25.9 (3C, SiC(CH₃)₃), 22.3 (4-CH₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 14.9 (2-CH₃), -4.1 (SiCH₃), -4.8 (SiCH₃).

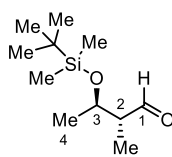
IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3358, 2957, 2930, 2886, 2858, 1471, 1463, 1376, 1362, 1253, 1161, 1105, 1076, 1031, 1006, 984, 955, 900, 834, 774, 665.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₁H₂₆O₂Si⁺: 219.1775 [M+H⁺]; gefunden: 219.1769.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[368]

²⁷ Diese Verbindung wurde auch durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

(2*R*,3*R*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbutanal (**272**)²⁸



272

Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al.* hergestellt.^[195]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde der TBS-blockierte Alkohol **271** (88.2 mg, 0.41 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (14 mL) gelöst, PCC (134 mg, 0.61 mmol, 1.50 Äq.) hinzugefügt und die Suspension für 2 h gerührt und danach das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 10:1 zu 3:1) gereinigt und der Aldehyd **272** (69.0 mg, 319 µmol, 79%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute: 69.0 mg (319 µmol, 79%).

R_f-Wert: 0.73 (cHex/EtOAc, 5:1).

[α]_D²⁴ = -36.3 (c 0.99, CHCl₃).

¹H-NMR, COSY (600 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_H = 9.66 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 1-CHO), 4.08 (pseudo-p, *J* = 6.2 Hz, 1H, 3-CH), 2.38 (qdd, *J* = 7.0, 5.7, 2.5 Hz, 1H, 2-CH), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 4-CH₃), 0.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 2-CH₃), 0.83 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.05 (s, 3H, Si-CH₃), 0.04 (s, 3H, Si-CH₃).

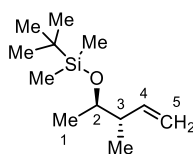
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_C = 205.0 (1-CHO), 69.3 (3-CH), 52.9 (2-CH), 25.7 (3C, SiC(CH₃)₃), 21.4 (4-CH₃), 17.7 (SiC(CH₃)₃), 10.3 (2-CH₃), -4.3 (SiCH₃), -5.1 (SiCH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2931, 2886, 2858, 1727, 1462, 1377, 1361, 1253, 1115, 1071, 1038, 1006, 986, 953, 901, 833, 812, 775, 666.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₁H₂₄O₂SiH⁺: 217.1619 [M+Na⁺]; gefunden: 217.1619.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[368]

²⁸ Diese Verbindung wurde auch durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

tert-Butyldimethyl(((2*R*,3*S*)-3-methylpent-4-en-2-yl)oxy)silan (**273**)

273

Die Olefinierung erfolgt unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *van de Weghe et al.*^[368]

Methyltriphenylphosphoniumbromid (0.90 g, 2.47 mmol, 1.35 Äq.) wurde in einem Kolben vorgelegt und bei 110 °C unter Vakuum für 4 h getrocknet. Anschließend wurde das Salz in trockenem THF (12 mL) gelöst und unter Schutzgasatmosphäre wurde *n*-BuLi (2.5 M in THF, 0.99 mL, 2.47 mmol, 1.35 Äq.) tropfenweise bei 0 °C zugegeben. Zur vollständigen Deprotonierung wurde die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h gerührt. Beide Kolben wurden auf –78 °C gekühlt und der Aldehyd **272** (396 mg, 1.83 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (4 mL) wurde über eine Spritze zum frisch hergestellten Ylid gegeben. Nach 30 min bei gleicher Temperatur wurde die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und für 2 h gerührt. Anschließende Zugabe von NH₄Cl-Lösung (50%-sat., aq., 50 mL) beendete die Reaktion und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 40:1) gereinigt und das Alken **273** (221 mg, 1.03 mmol, 56%) konnte in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

Ausbeute: 221 mg (1.03 mmol, 56%).

R_f-Wert: 0.74 (cHex/EtOAc, 10:1).

[α]_D^{XX} = konnte nicht bestimmt werden.

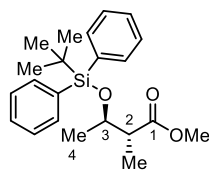
¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_H = 5.85–5.72 (m, 1H, 4-CH), 5.03–4.93 (m, 2H, 5-CH_{2-A}, 5-CH_{2-B}), 3.71 (qd, *J* = 6.2, 4.3 Hz, 1H, 2-CH), 2.21–2.10 (m, 1H, 3-CH), 1.05 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 1-CH₃), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 3-CH₃), 0.88 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.04 (s, 3H, Si-CH₃), 0.04 (s, 3H, Si-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_C = 141.4 (4-CH), 114.4 (5-CH), 71.8 (2-CH), 45.5 (3-CH), 26.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 20.7 (1-CH₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 15.7 (3-CH₃), –4.2 (SiCH₃), –4.7 (SiCH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2958, 2930, 2887, 2858, 1462, 1374, 1253, 1186, 1141, 1102, 1065, 1038, 1006, 978, 951, 912, 895, 832, 773, 695, 664.

HRMS (ESI): konnte nicht erfasst werden.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[368]

(2*R*,3*R*)-3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylbutansäuremethylester (**275**)

275

Unter Verwendung einer Vorschrift von *Carreira et al.* synthetisiert.^[369]

Imidazol (3.22 g, 47.3 mmol, 2.40 Äq.), *tert*-Butyldiphenylchlorsilan (6.50 g, 23.7 mmol, 1.20 Äq.) und 4-(Dimethylamino)pyridin (145 mg, 1.18 mmol, 0.06 Äq.) wurden in sequentieller Reihenfolge zu einer Lösung des Alkohols **269** (2.61 g, 19.7 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem DMF (10 mL) gegeben und die trübe Lösung über Nacht (17 h) gerührt. Nach vollständiger Umsetzung des Startmaterials **269** wurde die Reaktion durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung (sat., aq., 30 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt lieferte nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 30:1) den TBDPS-blockierten Alkohol **275** (7.15 g, 19.3 mmol, 98%) als farbloses Öl.

Ausbeute: 7.15 mg (19.3 mmol, 98%).

R_f-Wert: 0.38 (cHex/EtOAc, 30:1).

[α]_D²⁰ = -23.4 (c 0.99, CHCl₃).

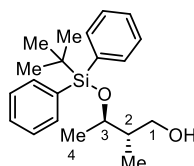
¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_H = 7.74–7.64 (m, 4H, CH_{arom}), 7.49–7.34 (m, 6H, CH_{arom}), 4.15 (pseudo-p, *J* = 6.3 Hz, 1H, 3-CH), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 2.62 (pseudo-p, *J* = 6.9 Hz, 1H, 2-CH), 1.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.03 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.00 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 4-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_C = 175.4 (1-COOMe), 136.0 (2C, 2 x *o*-CH_{TBDPS}), 136.0 (2C, 2 x *o*-CH_{TBDPS}), 134.6 (*ipso*-C_{TBDPS}), 133.9 (*ipso*-C_{TBDPS}), 129.8 (*p*-CH_{TBDPS}), 129.6 (*p*-CH_{TBDPS}), 127.7 (2C, 2 x *m*-CH_{TBDPS}), 127.6 (2C, 2 x *m*-CH_{TBDPS}), 71.1 (3-CH), 51.6 (OCH₃), 47.7 (2-CH), 27.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 20.1 (4-CH₃), 19.4 (SiC(CH₃)₃), 12.2 (2-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3072, 2933, 2893, 2858, 1739, 1461, 1428, 1380, 1362, 1323, 1260, 1197, 1174, 1106, 1066, 1037, 997, 974, 948, 870, 823, 795, 740, 702, 688, 611, 506.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₂H₃₀O₃SiNa⁺: 393.1856 [M+Na⁺]; gefunden: 393.1868.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[369]

(2*R*,3*R*)-3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylbutan-1-ol (**276**)

276

Unter Verwendung einer Vorschrift von *Carreira et al.* synthetisiert.^[369]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde DIBAL-H (1 M in Hexan, 48.2 mL, 48.2 mmol, 2.50 Äq.) bei 0 °C und innerhalb von 40 min zu einer vorgekühlten Lösung des Esters **275** (7.15 g, 19.3 mmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (40 mL) gegeben. Nach 1 h wurde die Reaktion durch Zugabe von MeOH (5 mL) gequencht, *Rochelle*-Salz (sat., aq., 40 mL) wurde zugegeben und der Kolbeninhalt für weitere 2 h gerührt. Danach wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 10:1) gereinigt und der Alkohol **276** (6.24 g, 18.2 mmol, 94%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute: 6.24 g (18.2 mmol, 94%).

R_f-Wert: 0.18 (cHex/EtOAc, 10:1).

[α]_D²⁰ = -12.0 (c 1.10, CHCl₃).

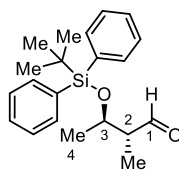
¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_H = 7.66–7.58 (m, 4H, CH_{arom}), 7.49–7.37 (m, 6H, CH_{arom}), 3.97 (qd, *J* = 6.3, 4.8 Hz, 1H, 3-CH), 3.72–3.36 (s_{br}, 1H, 1-OH), 3.32 (dd, *J* = 10.6, 6.8 Hz, 1H, 1-CH_{2-A}), 3.21 (dd, *J* = 10.6, 6.8 Hz, 1H, 1-CH_{2-B}), 1.79 (hd, *J* = 6.9, 4.8 Hz, 1H, 2-CH), 1.00 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 2-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_C = 135.3 (2C, 2 x *o*-CH_{TBDPS}), 135.3 (2C, 2 x *o*-CH_{TBDPS}), 134.3 (*ipso*-C_{TBDPS}), 133.7 (*ipso*-C_{TBDPS}), 129.7 (*p*-CH_{TBDPS}), 129.6 (*p*-CH_{TBDPS}), 127.8 (2C, 2 x *m*-CH_{TBDPS}), 127.6 (2C, 2 x *m*-CH_{TBDPS}), 70.1 (3-CH), 63.2 (1-CH₂), 42.4 (2-CH), 26.8 (3C, SiC(CH₃)₃), 19.0 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (4-CH₃), 11.3 (2-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3364, 3071, 3049, 2962, 2932, 2890, 2858, 1472, 1427, 1378, 1361, 1159, 1109, 1075, 1030, 1007, 955, 822, 795, 739, 702, 613, 508, 489.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₁H₃₁O₂Si⁺: 343.2088 [M+H⁺]; gefunden: 343.2092.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[419]

(2*R*,3*R*)-3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylbutanal (**277**)

277

Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Pannecoucke et al.* hergestellt.^[289]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde der TBDPS-blockierte Alkohol **276** (0.20 g, 0.58 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem MeCN (14 mL) gelöst, IBX (246 mg, 0.88 mmol, 1.50 Äq.) hinzugefügt und die Suspension über aktiviertem 3 Å Molsieb (0.50 g) gerührt. Nach 2.5 h wurde das Lösungsmittel bei Raumtemperatur unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc (30 mL) suspendiert und über *Celite*® filtriert. Nach dem Entfernen des organischen Lösungsmittels konnte der Aldehyd **277** (191 mg, 561 µmol, 96%) als gelb-grünlisches Öl isoliert werden.

Ausbeute: 191 mg (561 µmol, 96%).

R_f-Wert: 0.60 (cHex/EtOAc, 6:1).

[α]_D²⁰ = -20.7 (c 1.00, CHCl₃).

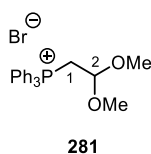
¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_H = 9.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, 1-CHO), 7.65–7.58 (m, 4H, CH_{arom}), 7.51–7.37 (m, 6H, CH_{arom}), 4.16 (qd, *J* = 6.3, 5.3 Hz, 1H, 3-CH), 2.54–2.46 (m, 1H, 2-CH), 1.03 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 4-CH₃), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 2-CH₃), 0.97 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_C = 204.5 (1-CHO), 135.4 (4C, 4 x *o*-CH_{TBDPS}), 133.7 (*ipso*-C_{TBDPS}), 132.9 (*ipso*-C_{TBDPS}), 130.0 (*p*-CH_{TBDPS}), 129.9 (*p*-CH_{TBDPS}), 127.9 (2C, 2 x *m*-CH_{TBDPS}), 127.8 (2C, 2 x *m*-CH_{TBDPS}), 70.1 (3-CH), 52.8 (2-CH), 26.7 (3C, SiC(CH₃)₃), 20.6 (4-CH₃), 18.9 (SiC(CH₃)₃), 9.6 (2-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3071, 2963, 2933, 2890, 2859, 2710, 1727, 1680, 1472, 1462, 1428, 1380, 1362, 1187, 1111, 1072, 1039, 1007, 985, 953, 902, 822, 740, 703, 689, 612, 507, 489, 469.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₁H₂₈O₂SiNa⁺: 363.1751 [M+Na⁺]; gefunden: 363.1743.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[369]

(2,2-Dimethoxyethyl)triphenylphosphoniumbromid (**281**)

In Anlehnung an ein literaturbekanntes Verfahren hergestellt.^[371]

2-Bromo-1,1-dimethoxyethan (**280**, 1.00 g, 5.74 mmol, 1.00 Äq.) und PPh₃ (2.11 g, 8.04 mmol, 1.40 Äq.), wurden in trockenem MeCN (7 mL) suspendiert. Die Reaktion wurde über 5 d bei 70 °C gerührt und anschließend das Lösungsmittel auf 1/3 der ursprünglichen Menge reduziert. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, mit kaltem *n*-Hexan (3 x 5 mL) gewaschen und das Phosphoniumsalz **281** (1.29 g, 2.98 mmol, 52%) konnte als hellbrauner Feststoff erhalten werden.

Ausbeute: 1.29 g (2.98 mmol, 52%).

Schmelzbereich: 61–73 °C (MeCN).

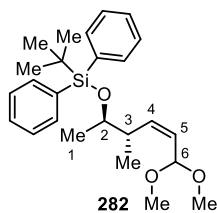
¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ_H = 7.91–7.72 (m, 15H, CH_{arom}), 4.48 (tq, *J* = 5.8, 4.3 Hz, 1H, 2-CH), 4.15 (dd, *J* = 14.2, 5.8 Hz, 2H, 1-CH₂), 3.12 (s, 6H, 2 x OCH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ_C = 134.7 (d, ⁴*J* = 2.7 Hz, 3C, 3 x *p*-CH), 133.7 (d, ³*J* = 10.4 Hz, 6C, 6 x *m*-CH), 130.0 (d, ²*J* = 12.7 Hz, 6C, 6 x *o*-CH), 119.1 (d, ¹*J* = 87.9 Hz, 3C, 3 x *ipso*-CH), 99.5 (2-CH), 53.7 (2C, 2 x OCH₃), 26.3 (d, *J* = 52.3 Hz, 2-CH).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3391, 3053, 2989 2907, 2835, 1603, 1588, 1484, 1438, 1398, 1354, 1258, 1228, 1191, 1163, 1110, 1062, 996, 971, 913, 813, 750, 722, 691, 652, 616, 581, 547, 516, 450.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₂H₂₄O₂P⁺: 351.1515 [M]⁺; *m/z* gefunden: 351.1508.

tert-Butyl(((2*R*,3*S*,*Z*)-6,6-dimethoxy-3-methylhex-4-en-2-yl)oxy)diphenylsilan (**282**)



Die Olefinierung erfolgt unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Waldmann et al.*^[420]

Zu einer vorgekühlten Lösung des Phosphoniumsalz **281** (2.66 g, 6.17 mmol, 1.45 Äq.) in trockenem THF (50 mL) wurde unter Schutzgasatmosphäre KHDMS (0.5 M in THF, 11.8 mL, 5.88 mmol, 1.38 Äq.) tropfenweise bei 0 °C zugegeben. Zur vollständigen Deprotonierung wurde die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h gerührt. Beide Kolben wurden auf –78 °C gekühlt und der Aldehyd **277** (1.45 g, 4.26 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (13 mL) über eine Spritze zum frisch hergestellten Ylid gegeben. Nach 30 min bei gleicher Temperatur wurde die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht (23.5 h) gerührt. Anschließende Zugabe von NH₄Cl-Lösung (50%-sat., aq., 50 mL) beendete die Reaktion und die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 40:1) gereinigt und das Alken **282** (1.49 g, 3.60 mmol, 85%) konnte in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

Ausbeute: 1.49 g (3.60 mmol, 85%).

R_f-Wert: 0.36 (cHex/EtOAc, 10:1).

[α]_D²⁰ = +14.0 (c 1.05, CHCl₃).

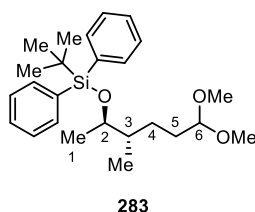
¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_H = 7.66–7.58 (m, 4H, CH_{arom}), 7.50–7.40 (m, 6H, CH_{arom}), 5.54 (ddd, *J* = 11.4, 10.3, 1.2 Hz, 1H, 4-CH), 5.37 (ddd, *J* = 11.4, 6.8, 0.8 Hz, 1H, 5-CH), 4.78 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H, 6-CH), 3.76 (qd, *J* = 6.2, 3.8 Hz, 1H, 2-CH), 3.13 (s, 3H, 1 x 6-OCH₃), 3.09 (s, 3H, 1 x 6-OCH₃), 2.63–2.55 (m, 1H, 3-CH), 1.00 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 3-CH₃), 0.91 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 1-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_C = 136.2 (4-CH), 135.4 (4C, 4 x *o*-CH_{TBDPS}), 134.0 (*ipso*-C_{TBDPS}), 133.4 (*ipso*-C_{TBDPS}), 129.9 (*p*-CH_{TBDPS}), 129.8 (*p*-CH_{TBDPS}), 127.9 (2C, 2 x *m*-CH_{TBDPS}), 127.7 (2C, 2 x *m*-CH_{TBDPS}), 127.2 (5-CH), 99.0 (6-CH), 72.1 (2-CH), 52.1 (6-OCH₃), 51.6 (6-OCH₃), 38.8 (3-CH), 26.8 (3C, SiC(CH₃)₃), 19.8 (1-CH₃), 19.0 (SiC(CH₃)₃), 15.9 (3-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3072, 3048, 2962, 2932, 2891, 2858, 2827, 1473, 1458, 1428, 1376, 1191, 1159, 1111, 1054, 1007, 955, 908, 822, 739, 703, 689, 612, 508, 490.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₅H₃₆O₃SiNa⁺: 435.2326 [M+Na⁺]; gefunden: 435.2318.

tert-Butyl(((2*R*,3*S*)-6,6-dimethoxy-3-methylhexan-2-yl)oxy)diphenylsilan (**283**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Overman et al.* synthetisiert.^[372]

Olefin **282** (1.08 g, 2.62 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem MeCN (50 mL) gelöst und 10% Pd/C (115 mg, 108 μ mol, 4 mol%) zugegeben. Die Lösung wurde mit H₂ gesättigt (3 Zyklen, Vakuumevakuierung und Wiederbefüllung mit H₂) und über 22 h kräftig gerührt. Es folgte eine weitere Zugabe an 10% Pd/C (40 mg, 37.7 μ mol, 1.4 mol%) und die Lösung wurde gerührt, bis das Startmaterial **282** vollständig umgesetzt wurde. Zur Entfernung des Katalysators wurde die Reaktionslösung über *Celite*[®] filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 40:1) gereinigt. Das Acetal **283** (1.09 g, 2.62 mmol, 100%) konnte als schwach graues Öl erhalten werden.

Ausbeute: 1.09 g (2.62 mmol, 100%).

R_f-Wert: 0.20 (cHex/EtOAc, 20:1).

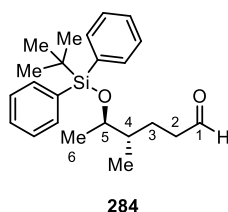
[α]_D²⁵ = +10.0 (c 0.18, CHCl₃).

¹H-NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_{H} = 7.70–7.65 (m, 4H, CH_{arom}), 7.44–7.32 (m, 6H, CH_{arom}), 4.23 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, 6-CH), 3.77 (qd, *J* = 6.3, 4.3 Hz, 1H, 2-CH), 3.26 (s, 3H, 1 x 6-OCH₃), 3.26 (s, 3H, 1 x 6-OCH₃), 1.57–1.48 (m, 2H, 3-CH, 5-CH_{2-A}), 1.40–1.32 (m, 1H, 5-CH_{2-B}), 1.31–1.22 (m, 2H, 4-CH₂), 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.94 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 1-CH₃), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 3-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_{C} = 136.0 (2C, 2 x *o*-CH_{TBDPS}), 136.0 (2C, 2 x *o*-CH_{TBDPS}), 135.1 (*ipso*-C_{TBDPS}), 134.6 (*ipso*-C_{TBDPS}), 129.6 (*p*-CH_{TBDPS}), 129.5 (*p*-CH_{TBDPS}), 127.6 (2C, 2 x *m*-CH_{TBDPS}), 127.5 (2C, 2 x *m*-CH_{TBDPS}), 104.8 (6-CH), 72.6 (2-CH), 52.8 (6-OCH₃), 52.6 (6-OCH₃), 39.9 (3-CH), 30.5 (5-CH₂), 28.0 (4-CH₂), 27.2 (3C, SiC(CH₃)₃), 19.5 (SiC(CH₃)₃), 18.1 (1-CH₃), 13.9 (3-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2931, 2895, 2857, 1428, 1381, 1110, 1054, 965, 823, 739, 703, 507, 483.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₅H₃₈O₃SiNa⁺: 437.2482 [M+Na⁺]; gefunden: 437.2479.

(4*S*,5*R*)-5-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methylhexanal (**284**)

Nach einer modifizierten Vorschrift synthetisiert.^[374]

Acetal **283** (3.40 g, 8.19 mmol, 1.00 Äq.) und Montmorillonit K₁₀ (2.50 g Pulver, 300 mg/mmol) wurden in Aceton (170 mL) und H₂O (2 mL) suspendiert. Die Reaktion wurde auf 60 °C erwärmt und für 6.5 h gerührt. Anschließend wurde die Mischung über *Celite*[®] filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 30:1) wurde der Aldehyd **284** (2.91 g, 7.88 mmol, 96%) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 2.91 g (7.88 mmol, 96%).

R_f-Wert: 0.25 (cHex/EtOAc, 5:1).

[α]_D²³ = +4.8 (c 0.75, CHCl₃).

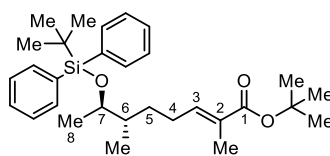
¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_H = 9.57 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, 1-CHO), 7.65–7.55 (m, 4H, CH_{arom}), 7.50–7.37 (m, 6H, CH_{arom}), 3.75 (qd, *J* = 6.3, 4.1 Hz, 1H, 5-CH), 2.38–2.20 (m, 2H, 2-CH₂), 1.60–1.44 (m, 2H, 4-CH, 3-CH_{2-A}), 1.32–1.23 (m, 1H, 3-CH_{2-B}), 1.00 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.94 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 5-CH₃), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, 4-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_C = 203.2 (1-CHO), 135.3 (4C, 4 x *o*-CH_{TBDPS}), 134.1 (*ipso*-C_{TBDPS}), 133.5 (*ipso*-C_{TBDPS}), 129.8 (*p*-CH_{TBDPS}), 129.7 (*p*-CH_{TBDPS}), 127.8 (2C, 2 x *m*-CH_{TBDPS}), 127.7 (2C, 2 x *m*-CH_{TBDPS}), 72.0 (5-CH), 41.0 (2-CH₂), 39.0 (4-CH), 26.8 (3C, SiC(CH₃)₃), 24.2 (3-CH₂), 18.9 (SiC(CH₃)₃), 18.2 (6-CH₃), 13.8 (4-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3071, 2961, 2932, 2858, 2713, 1727, 1472, 1427, 1381, 1108, 1054, 958, 823, 740, 703, 614, 507.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₃H₃₃O₂Si⁺: 369.2245 [M+H⁺]; gefunden: 369.2246.

(6*S*,7*R*,*E*)-7-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (**285**)



285

Entsprechend einer modifizierten Vorschrift von *Jiang* und *Chen et al.* hergestellt.^[191]

Phosphoniumylid **183** (3.69 g, 9.46 mmol, 1.20 Äq.) wurde zu einer Lösung des Aldehyds **284** (2.91 g, 7.88 mmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (85 mL) gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 h erfolgte die erneute Zugabe des Phosphoniumylids **183** (923 mg, 2.36 mmol, 0.30 Äq.) und die Reaktion wurde über Nacht (20 h) gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Hex/Diethylether, 20:1 zu 10:1) gereinigt, sodass der ungesättigte *tert*-Butylester **285** (3.08 g, 6.41 mmol, 81%) als farbloses Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 3.08 g (6.41 mmol, 81%).

R_f-Wert: 0.34 (*n*-Hex/Diethylether, 20:1).

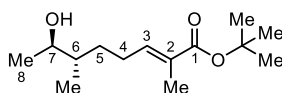
[α]_D²² = +12.7 (*c* 0.70, CHCl₃).

¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_H = 7.71–7.64 (m, 4H, CH_{arom}), 7.45–7.31 (m, 6H, CH_{arom}), 6.57 (tq, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H, 3-CH), 3.76 (qd, *J* = 6.3, 4.2 Hz, 1H, 7-CH), 2.10–1.85 (m, 2H, 4-CH₂), 1.72 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.60–1.52 (m, 1H, 6-CH), 1.48 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.41–1.30 (m, 1H, 5-CH_{2-A}), 1.21–1.09 (m, 1H, 5-CH_{2-B}), 1.05 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.95 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, 8-CH₃), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 6-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_C = 167.7 (1-COO), 141.4 (3-CH), 136.0 (2C, 2 x *o*-CH_{TBDPS}), 136.0 (2C, 2 x *o*-CH_{TBDPS}), 135.1 (*ipso*-C_{TBDPS}), 134.5 (*ipso*-C_{TBDPS}), 129.7 (*p*-CH_{TBDPS}), 129.5 (*p*-CH_{TBDPS}), 129.1 (2-C), 127.6 (2C, 2 x *m*-CH_{TBDPS}), 127.5 (2C, 2 x *m*-CH_{TBDPS}), 80.0 (OC(CH₃)₃), 72.6 (7-CH), 39.9 (6-CH), 31.9 (5-CH₂), 28.3 (3C, OC(CH₃)₃), 27.2 (3C, SiC(CH₃)₃), 26.7 (4-CH₂), 19.5 (SiC(CH₃)₃), 18.3 (8-CH₃), 14.0 (6-CH₃), 12.5 (2-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3072, 2971, 2932, 2858, 1704, 1651, 1473, 1428, 1389, 1355, 1275, 1256, 1156, 1107, 1040, 958, 852, 823, 740, 702, 614, 508.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₀H₄₄O₃SiNa⁺: 503.2952 [M+Na⁺]; gefunden: 503.2952.

(6*S*,7*R*,*E*)-7-Hydroxy-2,6-dimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (**267**)**267**

Nach einer modifizierten Vorschrift synthetisiert.^[311]

TBAF (1 M in THF, 2.40 mL, 2.40 mmol, 1.30 Äq.) wurde tropfenweise bei 0 °C zu einer Lösung des Silylethers **285** (0.886 g, 1.84 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem THF (20 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde über Nacht gerührt, bevor eine weitere Portion TBAF (1 M in THF, 2.40 mL, 2.40 mmol, 1.30 Äq.) zugesetzt wurde. Nach 5 d und nahezu vollständigem Umsatz wurde die Reaktion durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung (sat., aq., 50 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Hex/Diethylether, 20:1 zu 3:1) wurde der sekundäre Alkohol **267** (421 mg, 1.74 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 421 mg (1.74 mmol, 94%).

R_F-Wert: 0.06 (*n*-Hex/Diethylether, 3:1).

[α]_D²³ = -17.9 (*c* 0.29, CHCl₃).

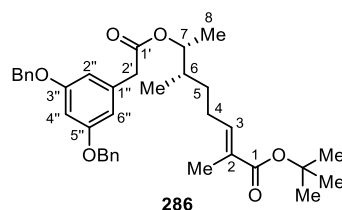
¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_H = 6.63 (tq, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H, 3-CH), 3.65 (pseudo-p, *J* = 6.4 Hz, 1H, 7-CH), 2.28–2.01 (m, 2H, 4-CH₂), 1.77 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, 2-CH₃), 1.65–1.47 (m, 2H, 6-CH, 5-CH_{2-A}), 1.46 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.28–1.16 (m, 1H, 5-CH_{2-B}), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 8-CH₃), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 6-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_C = 167.7 (1-COO), 141.4 (3-CH), 129.3 (2-C), 80.1 (OC(CH₃)₃), 71.6 (7-CH), 39.9 (6-CH), 31.5 (5-CH₂), 28.3 (3C, OC(CH₃)₃), 26.5 (4-CH₂), 19.6 (8-CH₃), 14.6 (6-CH₃), 12.5 (2-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3395, 2973, 2931, 1703, 1648, 1456, 1390, 1367, 1283, 1255, 1176, 1142, 1096, 1005, 925, 851, 746.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₄H₂₆O₃Na⁺: 265.1774 [M+Na⁺]; gefunden: 265.1768.

(6*S*,7*R*,*E*)-7-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (**286**)



Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al.* synthetisiert.^[362]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine Lösung aus *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (0.25 m in CH₂Cl₂, 20.5 mL, 5.13 mmol, 1.20 Äq.) tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung des Alkohols **267** (1.04 g, 4.27 mmol, 1.00 Äq.), (3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)essigsäure (**72**, 1.64 g, 4.70 mmol, 1.10 Äq.) und 4-(Dimethylamino)pyridin (104 mg, 854 µmol, 0.20 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (143 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde bei 0 °C für 2 h gerührt, bevor erneut *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (0.25 m in CH₂Cl₂, 3.42 mL, 0.85 mmol, 0.20 Äq.) und 4-(Dimethylamino)pyridin (52.2 mg, 427 µmol, 0.10 Äq.) zugegeben wurden. Über Nacht (14.5 h) wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung (sat., aq., 100 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 80 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 20:1 zu 10:1) gereinigt, sodass der Ester **286** (2.36 g, 4.12 mmol, 96%) als farbloses Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 2.36 g (4.12 mmol, 96%).

R_f-Wert: 0.58 (cHex/EtOAc, 3:1).

[α]_D²² = -3.0 (c 0.89, CH₂Cl₂).

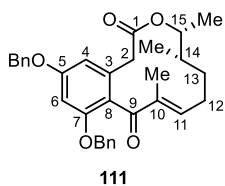
¹H-NMR, COSY, NOESY (400 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_H = 7.44–7.28 (m, 10H, CH_{arom}), 6.60 (tq, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H, 3-CH), 6.53–6.48 (m, 3H, 2''-CH, 4''-CH, 6''-CH), 5.02 (s, 4H, 3''-CH₂ Bn, 5''-CH₂ Bn), 4.83 (pseudo-p, *J* = 6.4 Hz, 1H, 7-CH), 3.53 (s, 2H, 2'-CH₂), 2.24–2.00 (m, 2H, 4-CH₂), 1.79–1.75 (m, 3H, 2-CH₃), 1.72–1.62 (m, 1H, 6-CH), 1.54–1.42 (m, 1H, 5-CH_{2-A}), 1.48 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 1.24–1.17 (m, 1H, 5-CH_{2-B}), 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 8-CH₃), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, 6-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_C = 171.0 (1'-COO), 167.7 (1-COO^tBu), 160.1 (2C, 3''-, 5''-C), 140.8 (3-CH), 137.0 (2C, ipso-3'', ipso-5''-C_{Bn}), 136.5 (ipso-1''-C), 129.5 (2-C), 128.7 (4C, 2 x *m*-3'', 2 x *m*-5''-CH_{Bn}), 128.1 (2C, *p*-3'', *p*-5''-C_{Bn}), 127.7 (4C, 2 x *o*-3'', 2 x *o*-5''-CH_{Bn}), 108.6 (2C, 2''-, 6''-CH), 101.0 (4''-C), 80.1 (OC(CH₃)₃), 74.7 (7-CH), 70.2 (2C, 3''-, 5''-CH₂ Bn), 42.1 (2'-CH₂), 37.2 (6-CH), 31.4 (5-CH₂), 28.3 (3C, OC(CH₃)₃), 26.4 (4-CH₂), 16.1 (8-CH₃), 14.7 (6-CH₃), 12.5 (2-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2976, 2931, 2878, 1729, 1703, 1648, 1595, 1498, 1454, 1367, 1345, 1290, 1252, 1213, 1154, 1104, 1081, 1059, 1030, 999, 964, 848, 736, 698.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₆H₄₄O₆Na⁺: 595.3030 [M+Na⁺]; gefunden: 595.3035.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[191]

(14*S*,15*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**111**)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Roberts et al.* und *Opatz et al.* synthetisiert.^[197,362]

Der Ansatz der intramolekularen *Friedel-Crafts*-Acylierung des Esters **286** (2.51 g, 4.38 mmol, 1.00 Äq.) wurde halbiert und auf zwei 6 L Kolben aufgeteilt. Eine Lösung aus Trifluoressigsäure (108 mL), Trifluoressigsäureanhydrid (53.5 mL) und CH₂Cl₂ (3223 mL) wurde in einem 6 L Kolben auf –8 °C vorgekühlt und ((6*S*,7*R*,*E*)-7-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (**284**) (1.26 g, 2.19 mmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (83 mL) langsam über einen Tropftrichter zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 1 d bei –8 °C stehen gelassen, bevor diese schrittweise auf 0 °C und dann auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Nach weiteren 4 d Reaktionszeit wurde die Reaktion durch die vorsichtige Zugabe von NaHCO₃-Lösung (sat., aq.) neutralisiert und die organische Phase gewaschen (3 x 100 mL). Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 12:1 zu 10:1, 1% AcOH) konnte das 12-gliedrige Makrolacton **111** (1.75 g, 3.50 mmol, 80%) als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute: 1.75 mg (3.50 mmol, 80%).

R_f-Wert: 0.27 (cHex/EtOAc, 6:1, 1% AcOH).

[α]_D²² = +33.5 (c 0.75, CH₂Cl₂).

¹H-NMR, COSY, NOSEY (600 MHz, MeCN-d₃, ppm): δ_H = 7.48–7.22 (m, 10H, CH_{arom}), 6.62 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 6-CH), 6.61–6.32 (m, 2H, 4-CH, 11-CH), 5.13–4.99 (m, 4H, 5-CH₂Bn, 7-CH₂Bn), 4.55 (dq, *J* = 8.5, 6.3 Hz, 1H, 15-CH), 3.42–3.12 (m, 2H, 2-CH₂), 2.53–2.33 (m, 1H, 12-CH_{2-A}), 2.15–2.03 (m, 1H, 12-CH_{2-B}), 1.84 (s, 3H, 10-CH₃), 3.73 (ddt, *J* = 14.5, 7.5, 2.4 Hz, 1H, 13-CH_{2-A}), 1.53–1.41 (m, 1H, 14-CH), 1.41–1.29 (m, 1H, 13-CH_{2-B}), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 15-CH₃), 0.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 14-CH₃).

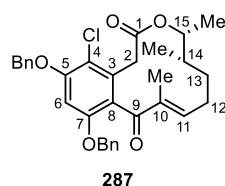
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, MeCN-d₃, ppm): δ_C = 199.6 (9-CO), 170.6 (1-COO), 160.5 (5-C), 157.3 (7-C), 153.8 (11-CH), 138.0 (*ipso*-C_{Bn}), 137.9 (*ipso*-C_{Bn}), 137.4 (10-C), 134.4 (3-C), 129.5 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 129.4 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 129.0 (*p*-CH_{Bn}), 128.9 (*p*-CH_{Bn}), 128.7 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 128.3 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 125.1 (8-C), 109.0 (4-CH), 100.7 (6-CH), 77.4 (15-CH), 70.9 (7-CH₂Bn), 70.8 (5-CH₂Bn), 40.0 (2-CH₂), 38.3 (14-CH), 33.8 (13-CH₂), 29.2 (12-CH₂), 19.3 (15-CH₃), 19.3 (14-CH₃), 10.3 (10-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3035, 2930, 2872, 1724, 1638, 1604, 1583, 1498, 1454, 1433, 1379, 1325, 1305, 1283, 1257, 1154, 1103, 1086, 1069, 1031, 999, 948, 915, 831, 740, 698, 637, 480, 460.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₂H₃₄O₅Na⁺: 521.2298 [M+Na⁺]; gefunden: 521.2294.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[191]

(14*S*,15*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**287**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al.* synthetisiert.^[362]

Zu einer Lösung des Makrolactons **111** (300 mg, 602 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem DMF (25 mL) wurde unter Schutzgasatmosphäre Trifluoressigsäure (69.5 μL , 902 μmol , 1.50 Äq.) und eine frisch hergestellte Lösung von *N*-Chlorosuccinimid (100 mM in DMF, 3.61 mL, 361 μmol , 0.60 Äq.) innerhalb von 15 min bei Raumtemperatur zugegeben. Nach weiterer Zugabe von *N*-Chlorosuccinimid (Tag 2: 100 mM in DMF, 1.81 mL, 181 μmol , 0.30 Äq.; Tag 3: 100 mM in DMF, 0.903 mL, 90.3 μmol , 0.15 Äq.) und Trifluoressigsäure (Tag 3: 23.0 μL , 301 μmol , 0.50 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch an Tag 4 durch Zugabe von H_2O (50 mL) gequenchet. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (4 x 50 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 12:1, 1% AcOH zu 10:1, 1% AcOH) gereinigt und das chlorierte Makrolacton **287** (293 mg, 550 μmol , 91%) wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 293 mg (550 μmol , 91%).

R_f -Wert: 0.10 (cHex/EtOAc, 15:1, 1% AcOH).

Schmelzbereich: 147–151 °C (EtOAc).

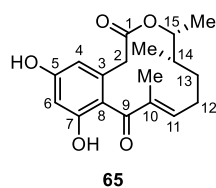
$[\alpha]_D^{22}$ = +57.6 (c 0.49, CH_2Cl_2).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOSEY (600 MHz, MeCN-d_3 , ppm): δ_{H} = 7.49–7.26 (m, 10H, CH_{arom}), 6.86 (s, 1H, 6-CH), 6.67–6.57 (m, 1H, 11-CH), 5.22 (d, J = 11.9 Hz, 1H, 5- $\text{CH}_{2\text{-A Bn}}$), 5.18 (d, J = 11.9 Hz, 1H, 5- $\text{CH}_{2\text{-B Bn}}$), 5.09 (d, J = 12.3 Hz, 1H, 7- $\text{CH}_{2\text{-A Bn}}$), 5.06 (d, J = 12.3 Hz, 1H, 7- $\text{CH}_{2\text{-B Bn}}$), 4.60–4.50 (m, 1H, 15-CH), 3.61 (d, J = 16.6 Hz, 1H, 2- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 3.18 (d, J = 16.6 Hz, 1H, 2- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 2.61–2.47 (m, 1H, 12- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 2.00–1.96 (m, 1H, 12- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 1.82 (m, 3H, 10- CH_3), 1.64–1.57 (m, 1H, 13- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 1.47–1.39 (m, 1H, 14-CH), 1.25–1.14 (m, 1H, 13- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 1.03 (d, J = 6.2 Hz, 3H, 15- CH_3), 0.89 (d, J = 7.3 Hz, 3H, 14- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, MeCN-d_3 , ppm): δ_{C} = 198.5 (9-CO), 169.0 (1-COO), 155.5 (5-C), 155.3 (7-C), 153.9 (11-CH), 137.6 (*ipso*-7- C_{Bn}), 137.4 (*ipso*-5- C_{Bn}), 137.0 (10-C), 132.6 (3-C), 129.6 (2C, 2 x *m*- CH_{Bn}), 129.5 (2C, 2 x *m*- CH_{Bn}), 129.2 (*p*- CH_{Bn}), 129.0 (*p*- CH_{Bn}), 128.7 (2C, 2 x *o*- CH_{Bn}), 128.5 (2C, 2 x *o*- CH_{Bn}), 126.0 (8-C), 116.5 (4- CCl), 100.7 (6-CH), 77.3 (15-CH), 71.9 (5- $\text{CH}_2\text{ Bn}$), 71.5 (7- $\text{CH}_2\text{ Bn}$), 39.4 (14-CH), 38.6 (2- CH_2), 34.4 (13- CH_2), 29.3 (12- CH_2), 19.2 (14- CH_3), 19.1 (15- CH_3), 10.1 (10- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3064, 3032, 2930, 2875, 1727, 1654, 1635, 1593, 1575, 1498, 1454, 1412, 1382, 1334, 1303, 1252, 1226, 1187, 1163, 1089, 1068, 1028, 1005, 966, 944, 915, 859, 815, 737, 697, 660.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{O}_5\text{ClNa}^+$: 555.1909 [$\text{M}+\text{Na}^+$]; gefunden: 555.1887.

(14*S*,15*R*)-4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**65**)

Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al* synthetisiert.^[362]

Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde unter Schutzgasatmosphäre Bortrichlorid (1 M in Heptan, 15.2 mL, 15.2 mmol, 9.00 Äq.) zu einer Lösung des benzylblockierten Makrolactons **111** (840 mg, 1.68 mmol, 1.00 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (250 mL) gegeben. Nach 2.5 h wurde die tief-orange Lösung durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (sat., aq., 100 mL) gequench und währenddessen auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (7 x 50 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 3:1, 1% AcOH zu 1:1, 1% AcOH) gereinigt und der Naturstoff (14*S*,15*R*)-4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion **65** (300 mg, 944 μmol , 56%) konnte als farbloser Schaum erhalten werden.

Ausbeute: 300 mg (944 μmol , 56%).

R_f -Wert: 0.17 (cHex/EtOAc, 3:1, 1% AcOH).

Schmelzbereich: 104–118 $^{\circ}\text{C}$ (MeCN/ H_2O).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ = +43.4 (c 0.62, MeOH).

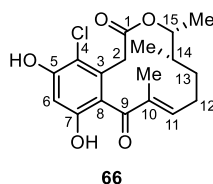
$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOSEY (600 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ_{H} = 9.46 (s, 1H, 5-COH), 9.41 (s, 1H, 7-COH), 6.38–6.28 (m, 1H, 11-CH), 6.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H, 6-CH), 6.18–6.14 (m, 1H, 4-CH), 4.48 (dq, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H, 15-CH), 3.20–3.04 (m, 2H, 2- CH_2), 2.38–2.28 (m, 1H, 12- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 2.21–2.09 (m, 1H, 12- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 1.76 (s, 3H, 10- CH_3), 1.64–1.56 (m, 1H, 13- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 1.52–1.42 (m, 1H, 14-CH), 1.36–1.29 (m, 1H, 13- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 1.04 (d, J = 6.2 Hz, 3H, 15- CH_3), 0.86 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 14- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ_{C} = 199.1 (9-CO), 169.9 (1-COO), 157.9 (5-C), 155.3 (7-C), 151.6 (11-CH), 136.2 (10-C), 132.6 (3-C), 119.9 (8-C), 107.7 (4-CH), 101.3 (6-CH), 76.0 (15-CH), 38.9 (2- CH_2), 38.7 (14-CH), 32.8 (13- CH_2), 28.2 (12- CH_2), 19.0 (2C, 14- CH_3 , 15- CH_3), 10.3 (10- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3364, 2979, 2933, 2875, 1727, 1619, 1452, 1327, 1305, 1264, 1199, 1154, 1104, 1031, 842.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{Cl}^-$: 317.1394 [$\text{M}-\text{H}^+$]; gefunden: 317.1398.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[188,191]

(14*S*,15*R*)-14-Deoxyoxacyclododecindion (**66**)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al.* synthetisiert.^[362]

Zu einer Lösung des Makrolactons **65** (252 mg, 792 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem DMF (32 mL) wurde unter Schutzgasatmosphäre Trifluoressigsäure (91.5 μL , 1.19 mmol, 1.50 Äq.) und eine frisch hergestellte Lösung von *N*-Chlorosuccinimid (100 mM in DMF, 6.34 mL, 634 μmol , 0.80 Äq.) innerhalb von 15 min bei Raumtemperatur zugegeben. Nach weiterer Zugabe von *N*-Chlorosuccinimid (Tag 2: 100 mM in DMF, 79.2 μL , 79.2 μmol , 0.10 Äq.; Tag 3: 100 mM in DMF, 396 μL , 39.6 μmol , 0.05 Äq.) und Trifluoressigsäure (Tag 3: 31.0 μL , 396 μmol , 0.50 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch an Tag 4 durch Zugabe von H_2O (60 mL) gequenchet. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (4 x 60 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 12:1, 1% AcOH zu 10:1, 1% AcOH) gereinigt und der Naturstoff (14*S*,15*R*)-14-Deoxyoxacyclododecindion **66** (293 mg, 550 μmol , 91%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 193 mg (547 μmol , 69%).

R_f -Wert: 0.16 (cHex/EtOAc, 3:1, 1% AcOH).

Schmelzbereich: 148–155 °C (EtOAc).

$[\alpha]_D^{22}$ = +19.3 (c 0.27, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOSEY (600 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ_{H} = 10.21 (s, 1H, 5-COH), 9.66 (s, 1H, 7-COH), 6.65–6.56 (m, 1H, 11-CH), 6.50 (s, 1H, 6-CH), 4.51 (dq, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H, 15-CH), 3.47 (d, J = 15.4 Hz, 1H, 2- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 3.03 (d, J = 15.4 Hz, 1H, 2- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 2.48–2.41 (m, 1H, 12- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 2.03–1.94 (m, 1H, 12- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 1.75 (s, 3H, 10- CH_3), 1.58 (ddt, J = 14.0, 5.7, 2.3, 1H, 13- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 1.51–1.43 (m, 1H, 14-CH), 1.20–1.10 (m, 1H, 13- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 1.01 (d, J = 6.2 Hz, 3H, 15- CH_3), 0.85 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 14- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ_{C} = 198.0 (9-CO), 168.1 (1-COO), 153.4 (5-C), 153.2 (7-C), 151.7 (11-CH), 135.8 (10-C), 130.7 (3-C), 121.3 (8-C), 111.2 (4-CCl), 102.5 (6-CH), 75.7 (15-CH), 38.0 (14-CH), 37.6 (2- CH_2), 33.2 (13- CH_2), 28.1 (12- CH_2), 18.9 (14- CH_3), 18.7 (15- CH_3), 9.9 (10- CH_3).

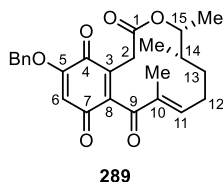
IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3297, 2973, 2930, 2874, 1724, 1655, 1623, 1490, 1438, 1366, 1343, 1289, 1251, 1232, 1251, 1232, 1207, 1162, 1103, 1069, 1039, 1003, 948, 843, 735, 701, 671, 665, 648, 587.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{ClNa}^+$: 375.0970 [$\text{M}+\text{Na}^+$]; gefunden: 375.0959.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[188,191]

5.2.10 Vorschriften zu Kapitel 3.2.3

(4*R*,5*S*,*E*)-13-(Benzyloxy)-4,5,6,9-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-benzo[*d*][1]-oxacyclododecin-2,10,11,14(1*H*)-tetraon (**289**)²⁹



Gemäß einer modifizierten Vorschrift von *White et al.* synthetisiert.^[255]

Das Makrolacton **111** (30.0 mg, 60.2 μmol , 1.00 Äq.) wurde in einem 2 mL Schraubdeckelglas vorgelegt, gefolgt von der sequentiellen Zugabe von Fe(*S,S*-PDP) (2.80 mg, 3.00 μmol , 5mol%) in MeCN (0.09 mL) und AcOH (konz., 1.72 μL , 30.0 μmol , 0.50 Äq.). Nachdem das Startmaterial **111** vollständig gelöst war, wurde tropfenweise eine Lösung von H₂O₂ (35%wt, aq., 6.20 μL , 0.07 mmol, 1.20 Äq.) in MeCN (0.54 mL) innerhalb von 60 Sekunden hinzugegeben. Nach 30 min wurde die Zugabe von Fe(*S,S*-PDP) (2.80 mg, 3.00 μmol , 5mol%) und AcOH (konz., 1.72 μL , 30.0 μmol , 0.50 Äq.) in MeCN (0.09 mL) sowie H₂O₂ (35%wt, aq., 6.20 μL , 0.07 mmol, 1.20 Äq.) in MeCN (0.54 mL) wiederholt. Eine dritte Zugabe in gleicher Weise lieferte eine zugegebene Gesamtmenge von 15 mol% Fe(*S,S*-PDP), 1.50 Äq. AcOH (konz.) und 3.60 Äq. H₂O₂ (35%wt, aq.). Nach jeder Zugabe wurde die Reaktion für 30 min gerührt, was zu einer Reaktionszeit von insgesamt 1.5 h führte. Danach wurde die Reaktionslösung über *Celite*[®] filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC (MN *C*₁₈-HTEC, isokratisch 60% MeCN in H₂O, 20 min) gereinigt und das 1,4-Benzochinon **289** (5.50 mg, 10.7 μmol , 18%) wurde als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 5.50 mg (10.7 μmol , 18%).

R_f-Wert: 0.35 (cHex/EtOAc, 3:1).

t_R-Wert (HPLC): 9.1 min (MN *C*₁₈-HTEC, isokratisch 60% MeCN in H₂O).

[α]_D²¹ = -183.9 (c 0.15, CH₂Cl₂).

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ_{H} = 7.49–7.36 (m, 5H, CH_{arom}), 6.62 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, 11-CH), 6.32 (s, 1H, 6-CH), 5.15 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, 5-CH_{2-A} Bn), 5.12 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, 5-CH_{2-B} Bn), 4.50–4.38 (m, 1H, 15-CH), 3.33 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, 2-CH_{2-A}), 2.94 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, 2-CH_{2-B}), 2.57–2.50 (m, 1H, 12-CH_{2-A}), 2.11–2.00 (m, 1H, 12-CH_{2-B}), 1.76 (s, 3H, 10-CH₃), 1.71–1.59 (m, 2H, 13-CH_{2-A}, 14-CH), 1.21–1.11 (m, 1H, 13-CH_{2-B}), 1.00 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, 15-CH₃), 0.87 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 14-CH₃).

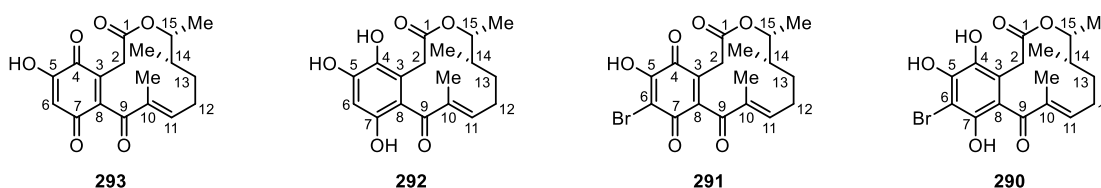
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ_{C} = 194.0 (9-CO), 185.8 (7-CO), 181.1 (4-CO), 166.7 (1-COO), 157.6 (5-C), 154.9 (11-CH), 142.8 (8-C), 135.3 (3-C), 134.8 (*ipso*-C_{Bn}), 134.7 (10-C), 128.7 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 128.6 (*p*-CH_{Bn}), 128.4 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 108.3 (6-CH), 76.3 (15-CH), 70.9 (7-CH₂ Bn), 37.4 (14-CH), 33.9 (2-CH₂), 32.7 (13-CH₂), 28.2 (12-CH₂), 18.6 (14-CH₃), 18.4 (15-CH₃), 9.5 (10-CH₃).

²⁹ Diese Verbindung wurde durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3066, 3035, 2975, 2932, 2876, 1734, 1678, 1663, 1640, 1628, 1601, 1499, 1454, 1410, 1368, 1330, 1280, 1246, 1228, 1211, 1187, 1156, 1132, 1106, 1040, 970, 947, 910, 891, 873, 809, 756, 699, 672, 662, 607, 580, 549.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Na}^+$: 445.1622 [$\text{M}+\text{Na}^+$]; gefunden: 445.1622.

(4*R*,5*S*,*E*)-13-Hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-benzo[*d*][1]-oxacyclododecin-2,10,11,14(1*H*)-tetraone (**293**), (14*S*,15*R*)-4-Dechlor-4-hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**292**), (4*R*,5*S*,*E*)-12-Brom-13-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-benzo[*d*][1]-oxacyclododecin-2,10,11,14(1*H*)-tetraon (**291**) und (14*S*,15*R*)-6-Brom-4-dechlor-4-hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**290**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al.* synthetisiert.^[362]

Bortribromid (1 M in CH_2Cl_2 , 366 μL , 366 μmol , 2.00 Äq.) wurde bei -78°C unter Schutzgasatmosphäre zu einer Lösung des 1,4-Benzochinons **289** (77.2 mg, 183 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (35 mL) gegeben. Nach 20 min wurde die tief-orange Lösung durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (sat., aq., 5 mL) gequench und währenddessen auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (7 x 10 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Rohproduktmischung wurde durch präparative HPLC (MN 100-5 CN-RP, isokratisch 24% MeCN in H_2O , 35 min) gereinigt, wodurch die vier Makrolactone **290**, **291**, **292** und **293** als gelb/beige Lyophilisate isoliert wurden. Aufgrund der mangelnden Reproduzierbarkeit und der Instabilität während des Reinigungsprozesses konnte keine Ausbeute bestimmt werden.

1,4-Benzochinon **293**:

Siehe zuvor beschriebenes Verfahren.

Trihydroxybenzol **292**:

Ausbeute: nicht bestimmt.

R_f -Wert: 0.83 (EtOAc).

Schmelzbereich: 54–65 $^\circ\text{C}$ (MeCN/ H_2O).

t_R -Wert (HPLC): 7.1 min (MN 100-5 CN-RP, isokratisch 25% MeCN in H_2O).

$[\alpha]_D^{22} = +70.4$ (c 0.15, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO- d_6 , ppm): $\delta_{\text{H}} = 9.37$ (s, 1H, 5-COH), 8.67 (s, 1H, 7-COH), 7.88 (s, 1H, 4-COH), 6.63–6.55 (m, 1H, 11-CH), 6.31 (s, 1H, 6-CH), 4.45 (dq, $J = 8.4, 6.2$ Hz, 1H, 15-CH), 3.34–3.29 (m, 1H, 2- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 2.85–2.74 (m, 1H, 2- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 2.46–2.39 (m, 1H, 12- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 2.02–1.94 (m, 1H, 12- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 1.74 (s, 3H, 10- CH_3), 1.60–1.53 (m, 1H, 13- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 1.51–1.43 (m, 1H, 14-CH), 1.23–1.14 (m, 1H, 13- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 1.00 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, 15- CH_3), 0.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 14- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO- d_6 , ppm): $\delta_{\text{C}} = 199.1$ (9-CO), 169.5 (1-COO), 150.9 (11-CH), 146.3 (7-C), 145.2 (5-C), 136.3 (4-C), 135.9 (10-C), 119.5 (3-C), 119.2 (8-C), 102.3 (6-CH), 75.1 (15-CH), 38.2 (14-CH), 34.4 (2- CH_2), 33.0 (13- CH_2), 28.0 (12- CH_2), 18.9 (15- CH_3), 18.7 (14- CH_3), 10.0 (10- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3399, 3350, 2976, 2931, 2878, 1689, 1622, 1500, 1452, 1369, 1288, 1212, 1194, 1155, 1137, 1107, 1067, 1037, 981, 968, 950, 843$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_6^+$: 335.1489 [M+ H^+]; gefunden: 335.1491.

1,4-Benzochinon 291:

Ausbeute: nicht bestimmt.

R_f -Wert: 0.20 (EtOAc).

Schmelzbereich: 77–83 °C (MeCN/ H_2O).

t_R -Wert (HPLC): 10.4 min (MN 100-5 CN-RP, isokratisch 25% MeCN in H_2O).

$[\alpha]_D^{22} = -17.6$ (c 0.11, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO- d_6 , ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.03$ (dd, $J = 11.7, 3.1$ Hz, 1H, 11-CH), 4.47–4.38 (m, 1H, 15-CH), 3.30 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, 2- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 2.92 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, 2- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 2.53–2.51 (m, 1H, 12- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 2.09–2.01 (m, 1H, 12- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 1.79–1.69 (m, 1H, 14-CH), 1.75 (s, 3H, 10- CH_3), 1.67–1.59 (m, 2H, 13- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 1.20–1.11 (m, 1H, 13- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 1.01 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, 15- CH_3), 0.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 14- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO- d_6 , ppm): $\delta_{\text{C}} = 194.0$ (9-CO), 180.8 (4-CO), 178.2 (7-CO), 166.8 (1-COO), 158.1 (5-C), 155.3 (11-CH), 143.7 (8-C), 134.4 (10-C), 133.5 (3-C), 105.4 (6-CBr), 76.3 (15-CH), 37.2 (14-CH), 33.8 (2- CH_2), 32.7 (13- CH_2), 28.2 (12- CH_2), 18.6 (14- CH_3), 18.3 (15- CH_3), 9.6 (10- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3311, 2970, 2928, 1734, 1669, 1643, 1549, 1451, 1373, 1328, 1283, 1261, 1191, 1134, 1103, 1067, 1040, 949, 866, 604$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{Br}^-$: 409.0292 [M- H^+]; gefunden: 409.0295.

Trihydroxybenzol 290:**Ausbeute:** nicht bestimmt.**R_f-Wert:** 0.80 (EtOAc).**Schmelzbereich:** 143–148 °C (MeCN/H₂O).**t_R-Wert (HPLC):** 10.7 min (MN 100-5 CN-RP, isokratisch 25% MeCN in H₂O).**[α]_D²²** = +10.1 (c 0.16, MeOH).

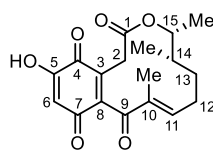
¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_H = 9.23 (s, 1H, 5-COH), 8.48 (s, 1H, 7-COH), 8.44 (s, 1H, 4-COH), 6.63–6.51 (m, 1H, 11-CH), 6.31 (s, 1H, 6-CH), 4.45 (dq, *J* = 8.8, 6.2 Hz, 1H, 15-CH), 3.34–3.28 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, 2-CH_{2-A}), 2.87 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, 2-CH_{2-B}), 2.48–2.40 (m, 1H, 12-CH_{2-A}), 2.06–1.96 (m, 1H, 12-CH_{2-B}), 1.77 (s, 3H, 10-CH₃), 1.61–1.54 (m, 1H, 13-CH_{2-A}), 1.53–1.45 (m, 1H, 14-CH), 1.27–1.11 (m, 1H, 13-CH_{2-B}), 1.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 15-CH₃), 0.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 14-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_C = 198.0 (9-CO), 169.0 (1-COO), 151.7 (11-CH), 143.7 (7-C), 143.4 (5-C), 138.0 (4-C), 135.8 (10-C), 122.0 (3-C), 119.3 (8-C), 101.5 (6-CBr), 75.5 (15-CH), 38.1 (14-CH), 34.4 (2-CH₂), 33.0 (13-CH₂), 28.1 (12-CH₂), 18.9 (14-CH₃), 18.9 (15-CH₃), 10.0 (10-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3377, 2975, 2931, 2881, 1720, 1675, 1617, 1548, 1448, 1377, 1285, 1211, 1137, 1107, 1069, 1039, 971, 950, 863, 755, 692, 641, 611, 592, 577.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₈H₂₂O₆Br⁺: 413.0594 [M+Na⁺]; gefunden: 413.0596.

(4*R*,5*S*,*E*)-13-Hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-benzo[*d*][1]-oxacyclododecin-2,10,11,14(1*H*)-tetraon (**293**)³⁰



293

Gemäß einer modifizierten Vorschrift von *White et al.* synthetisiert.^[255]

Das Makrolacton **66** (30.0 mg, 85.0 μmol, 1.00 Äq.) wurde in einem 2 mL Schraubdeckelglas vorgelegt und in sequentieller Reihenfolge Fe(*S,S*-PDP) (3.96 mg, 4.30 μmol, 5mol%) in MeCN (0.13 mL) und AcOH (konz., 2.43 μL, 43.0 μmol, 0.50 Äq.) hinzugegeben. Nachdem das Startmaterial vollständig gelöst war, wurde tropfenweise H₂O₂ (35%wt, aq., 8.80 μL, 0.10 mmol, 1.20 Äq.) in MeCN (0.77 mL) innerhalb von 60 Sekunden hinzugefügt. Nach 30 min erfolgte die zweite Zugabe von Fe(*S,S*-PDP) (3.96 mg, 4.30 μmol, 5mol%) und AcOH (konz., 2.43 μL, 43.0 μmol, 0.50 Äq.) in MeCN (0.13 mL) sowie H₂O₂ (35%wt, aq., 8.80 μL, 0.10 mmol, 1.20 Äq.) in MeCN (0.77 mL). Eine dritte Zugabe wurde in

³⁰ Diese Verbindung wurde auch durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

analoger Weise wiederholt, wodurch sich eine zugegebene Gesamtmenge von 15 mol% Fe(S,S-PDP), 1.50 Äq. AcOH (konz.) and 3.6 Äq. H₂O₂ (35%wt, aq.) ergibt. Nach jeder Zugabe wurde die Reaktion für 30 min gerührt, was zu einer Reaktionszeit von insgesamt 1.5 h führte. Danach wurde die Reaktionslösung über *Celite*[®] filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC (MN *PFP*, isokratisch 35% MeCN in H₂O, 25 min) gereinigt und das 1,4-Benzochinon **293** (1.50 mg, 4.07 μmol, 5%) wurde als gelbes Lyophilisat erhalten.

Ausbeute: 1.50 mg (4.07 μmol, 5%).

R_f-Wert: 0.18 (EtOAc).

Schmelzbereich: konnte aufgrund der geringen Menge und Instabilität nicht bestimmt werden.

t_R-Wert (HPLC): 8.9 min (MN *PFP*, isokratisch 35% MeCN in H₂O).

[α]_D²² = +2.3 (c 0.09, MeOH).

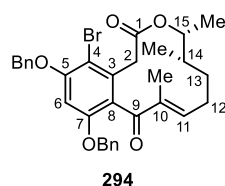
¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_H = 6.94 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, 11-CH), 5.87 (s, 1H, 6-CH), 4.51–4.38 (m, 1H, 15-CH), 3.33 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, 2-CH_{2-A}), 2.88 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, 2-CH_{2-B}), 2.56–2.50 (m, 1H, 12-CH_{2-A}), 2.10–2.00 (m, 1H, 12-CH_{2-B}), 1.74 (s, 3H, 10-CH₃), 1.70–1.59 (m, 2H, 13-CH_{2-A}, 14-CH), 1.20–1.11 (m, 1H, 13-CH_{2-B}), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, 15-CH₃), 0.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 14-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_C = 194.5 (9-CO), 183.2 (4-CO), 183.1 (7-CO), 166.9 (1-COO), 159.0 (5-C), 154.6 (11-CH), 143.6 (8-C), 134.7 (10-C), 134.0 (3-C), 107.9 (6-CH), 76.2 (15-CH), 37.5 (14-CH), 33.8 (2-CH₂), 32.7 (13-CH₂), 28.2 (12-CH₂), 18.6 (14-CH₃), 18.5 (15-CH₃), 9.5 (10-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2959, 2919, 2849, 2368, 2359, 2342, 1733, 1662, 1636, 1569, 1558, 1541, 1520, 1509, 1489, 1474, 1456, 1397, 1374, 1339, 1283, 1257, 1183, 1131, 1105, 1056.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₈H₁₉O₆⁻: 331.1187 [M-H⁺]; gefunden: 331.1192.

(14*S*,15*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-4-brom-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**294**)³¹



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Du Bois et al.* synthetisiert.^[264]

RuCl₃ (0.42 mg, 2.01 μmol, 5mol%) und KBrO₃ (20.1 mg, 0.12 mmol, 3.00 Äq.) wurden in H₂O (0.20 mL) gelöst und das Makrolacton **111** (20.0 mg, 40.1 μmol, 1.00 Äq.) in MeCN (0.20 mL) und Pyridin (0.32 μL, 4.00 μmol, 10mol%) zugegeben. Die Reaktion wurde bei 60 °C über 24 h gerührt, bevor diese durch die Zugabe Na₂SO₃-Lösung (sat., aq., 1 mL) und H₂O (3 mL) gequenchet wurde. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 3 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC (MN C₁₈-HTEC, isokratisch 78% MeCN in H₂O, 20 min) gereinigt und das Bromaren **294** (6.20 mg, 10.7 μmol, 27%) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 6.20 mg (10.7 μmol, 27%).

R_f-Wert: 0.61 (cHex/EtOAc, 3:1).

t_R-Wert (HPLC): 8.1 min (MN C₁₈-HTEC, isokratisch 80% MeCN in H₂O).

[α]_D²² = +43.6 (c 0.12, CH₂Cl₂).

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_H = 7.49–7.26 (m, 10H, CH_{arom}), 7.06 (s, 1H, 6-CH), 6.60–6.52 (m, 1H, 11-CH), 5.30 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, 5-CH_{2-A}Bn), 5.24 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, 5-CH_{2-B}Bn), 5.18 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, 7-CH_{2-A}Bn), 5.16 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, 7-CH_{2-B}Bn), 4.56–4.48 (m, 1H, 15-CH), 3.58 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, 2-CH_{2-A}), 3.16 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, 2-CH_{2-B}), 2.50–2.42 (m, 1H, 12-CH_{2-A}), 2.02–1.89 (m, 1H, 12-CH_{2-B}), 1.78 (m, 3H, 10-CH₃), 1.60–1.53 (m, 1H, 13-CH_{2-A}), 1.46–1.38 (m, 1H, 14-CH), 1.17–1.07 (m, 1H, 13-CH_{2-B}), 1.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 15-CH₃), 0.84 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 14-CH₃).

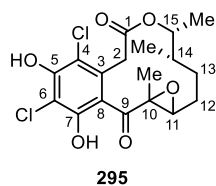
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_C = 197.2 (9-CO), 167.6 (1-COO), 155.1 (5-C), 154.8 (7-C), 152.4 (11-CH), 136.6 (*ipso*-7-C_{Bn}), 136.4 (*ipso*-5-C_{Bn}), 135.5 (10-C), 132.4 (3-C), 128.6 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 128.5 (2C, 2 x *m*-CH_{Bn}), 128.0 (*p*-CH_{Bn}), 127.9 (*p*-CH_{Bn}), 127.5 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 127.3 (2C, 2 x *o*-CH_{Bn}), 124.7 (8-C), 106.1 (4-CBr), 99.6 (6-CH), 75.9 (15-CH), 70.4 (5-CH₂Bn), 69.8 (7-CH₂Bn), 39.7 (2-CH₂), 37.9 (14-CH), 33.2 (13-CH₂), 28.2 (12-CH₂), 18.9 (14-CH₃), 18.6 (15-CH₃), 9.9 (10-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3063, 3032, 2974, 2931, 2873, 1724, 1652, 1634, 1590, 1570, 1498, 1452, 1407, 1382, 1330, 1301, 1282, 1250, 1225, 1203, 1186, 1160, 1147, 1102, 1086, 1068, 1040, 1029, 1003, 965, 940, 915, 857, 812, 735, 696, 676, 667, 652, 627, 566, 470.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₃₂H₃₃O₅BrNa⁺: 599.1403 [M+Na⁺]; gefunden: 599.1398.

³¹ Diese Verbindung wurde durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

(14*S*,15*R*)-6-Chloro-14-deoxyxireno[10,11-*g*]oxacyclododecindion (**295**)³²



Entsprechend einer modifizierten Vorschrift von *Hilinski et al.* synthetisiert.^[265]

Makrolacton **66** (20.0 mg, 56.7 μmol , 1.00 Äq.), 2,2,2,4'-Tetrafluoracetophenon (2.18 mg, 11.3 μmol , 0.20 Äq.), AcOH (konz., 1.60 μL , 28.3 μmol , 0.50 Äq.) und H_2O_2 (35%wt, aq., 78.0 μL , 0.91 mmol, 16.0 Äq.) wurden in DCE/HFIP (0.20 mL/0.05 mL) gelöst. Die Reaktionslösung wurde bei 70 °C über 72 h umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC (MN *PFP*, isokratisch 37% MeCN in H_2O , 25 min) gereinigt und das Epoxid **295** (3.67 mg, 91.0 μmol , 16%) wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 3.67 mg (91.0 μmol , 16%).

R_F-Wert: 0.65 (cHex/EtOAc, 1:1).

t_R-Wert (HPLC): 13.4 min (MN *PFP*, isokratisch 35% MeCN in H_2O).

[α]_D²² = +23.2 (c 0.37, MeOH).

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ_{H} = 10.35 (s, 1H, 5-COH), 9.98 (s, 1H, 7-COH), 4.54–4.33 (m, 1H, 15-CH), 3.68–3.43 (m, 2H, 2-CH₂), 3.21 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, 11-CH), 1.73–1.59 (m, 1H, 12-CH_{2-A}), 1.49–1.39 (m, 1H, 14-CH), 1.42 (s, 3H, 10-CH₃), 1.39–1.33 (m, 1H, 12-CH_{2-B}), 1.33–1.26 (m, 1H, 13-CH_{2-A}), 1.23–1.13 (m, 1H, 13-CH_{2-B}), 1.09 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, 15-CH₃), 0.87 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 14-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ_{C} = 204.6 (9-CO), 168.0 (1-COO), 150.4 (COH), 149.8 (COH), 129.0 (3-C), 114.4 (C_q), 110.1 (4-C_q), 109.9 (C_q), 76.6 (15-CH), 63.6 (COC), 62.9 (COC), 39.1 (14-CH), 36.4 (2-CH₂), 30.2 (13-CH₂), 26.6 (12-CH₂), 18.9 (14-CH₃), 18.5 (15-CH₃), 11.9 (10-CH₃).

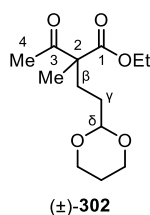
IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3153, 2977, 2936, 2876, 1729, 1693, 1586, 1433, 1381, 1321, 1282, 1254, 1212, 1179, 1102, 1081, 1037, 1024, 999, 937, 861, 828, 799, 760, 731, 700, 660, 628, 575, 536, 440.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₈H₂₀O₆Cl₂Na⁺: 425.0529 [M+Na⁺]; gefunden: 425.0521.

³² Diese Verbindung wurde durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

5.2.11 Vorschriften zu Kapitel 3.2.4

(±)-2-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl)-2-methyl-3-oxobutansäureethylester (**302**)³³



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Ibrahim et al.* synthetisiert.^[392]

Der Ethylester (±)-**298** (4.00 g, 27.7 mmol, 1.00 Äq.), K₂CO₃ (25.7 g, 186 mmol, 6.70 Äq.) und KI (4.10 g, 24.7 mmol, 0.90 Äq.) wurden in 200 mL Aceton gelöst und 2-(2-Bromomethyl)-1,3-dioxan (**301**, 4.16 mL, 30.5 mmol, 1.10 Äq.) wurde nach 10 min in Aceton (15 mL) zugegeben und die Suspension für 20 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde Diethylether (200 mL) hinzugefügt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und die organische Phase mit NH₄Cl-Lösung (sat., aq., 100 mL) und *brine* (50 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (100 mL) extrahiert und die kombinierten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (cHex/EtOAc, 6:1) konnte der Ethylester (±)-**302** als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute: 5.94 g (23.0 mmol, 83%).

R_f-Wert: 0.59 (cHex/EtOAc, 2:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_H = 4.48 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, δ-CH_{dioxane}), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.05 (ddd, *J* = 11.8, 5.0, 1.3 Hz, 2H, 2 x OCH_{2-A} dioxane), 3.71 (td, *J* = 12.3, 2.5 Hz, 2H, 2 x OCH_{2-B} dioxane), 2.12 (s, 3H, 4-CH₃), 2.09–1.78 (m, 3H, β-CH₂, CH_{2-A} dioxane), 1.53–1.38 (m, 2H, γ-CH₂), 1.33–1.27 (m, 1H, CH_{2-B} dioxane), 1.23 (s, 3H, 2-CH₃), 4.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

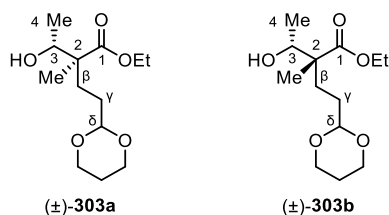
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_C = 205.6 (3-CO), 172.9 (1-COO), 102.0 (δ-CH_{dioxane}), 67.0 (2C, 2 x OCH₂ dioxane), 61.4 (OCH₂CH₃), 59.2 (2-C), 30.1 (γ-CH₂), 29.1 (β-CH₂), 26.2 (4-CH₃), 25.8 (CH₂ dioxane), 18.8 (2-CH₃), 14.1 (OCH₂CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2971, 2939, 2852, 1737, 1710, 1464, 1449, 1431, 1406, 1379, 1358, 1310, 1279, 1256, 1240, 1193, 1173, 1142, 1117, 1104, 1077, 1061, 1031, 1006, 967, 951, 931, 893, 874, 851.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₃H₂₂O₅Na⁺: 281.1359 [M+Na⁺]; gefunden: 281.1363.

³³ Diese Verbindung wurde durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

(±)-(erythro)- und (±)-(threo)-2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl)-3-hydroxy-2-methylbutansäureethylester (**303a** & **303b**)³⁴



Entsprechend einer modifizierten Vorschrift von *Wong et al.* synthetisiert.^[390]

Der β -Ketoester (±)-**302** (2.86 g, 11.1 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem MeOH (286 mL) gelöst und NaBH_4 (440 mg, 11.6 mmol, 1.05 Äq.) bei 0 °C portionsweise hinzugefügt. Nach 1 h bei 0 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (sat., aq., 20 mL) beendet. MeOH wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (cHex/EtOAc, 2:1) konnten die Ethylester (±)-**303a** und (±)-**303b** als Diastereomerenmischung in Form eines farblosen Öls erhalten werden.

Ausbeute: 2.52 g (9.69 mmol, 88%).

R_f-Wert: 0.29 (cHex/EtOAc, 2:1).

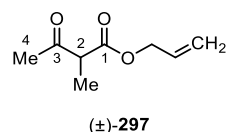
¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): $\delta_{\text{H}} = 4.72$ (d, $J = 5.80$, 1H, OH), 4.64 (d, $J = 5.70$, 1H, OH), 4.43 (m, 2H, 2 x $\delta\text{-CH}_{\text{dioxane}}$), 4.07–3.98 (m, 4H, 2 x OCH_2CH_3), 3.98–3.91 (m, 4H, 4 x $\text{OCH}_2\text{-A dioxane}$), 3.81 (quint, $J = 6.2$), 3.73 (quint, $J = 6.3$), 3.69–3.61 (m, 4H, 4 x $\text{OCH}_2\text{-B dioxane}$), 1.90–1.16 (m, 12H, 2 x $\gamma\text{-CH}_2$, 2 x $\beta\text{-CH}_2$, 2 x CH_2 dioxane), 1.15 (pseudo-td, $J = 7.1$, 1.9 Hz, 6H, 4- CH_3), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 4- CH_3), 0.95 (s, 3H, 2- CH_3), 0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 4- CH_3), 0.92 (s, 3H, 2- CH_3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO- d_6 , ppm): $\delta_{\text{C}} = 175.5$ (1-COO), 175.3 (1-COO), 101.6 ($\delta\text{-CH}_{\text{dioxane}}$), 101.4 ($\delta\text{-CH}_{\text{dioxane}}$), 70.9 (3-CHOH), 70.3 (3-CHOH), 66.0 (4C, 4 x OCH_2 dioxane), 59.7 (OCH_2CH_3), 59.7 (OCH_2CH_3), 50.5 (2-C), 50.4 (2-C), 31.0 ($\beta\text{-CH}_2$), 30.2 ($\gamma\text{-CH}_2$), 30.2 ($\gamma\text{-CH}_2$), 29.8 ($\beta\text{-CH}_2$), 25.4 (2C, 2 x CH_2 dioxane), 18.8 (4- CH_3), 17.8 (4- CH_3), 14.7 (2- CH_3), 14.4 (2- CH_3), 14.2 (OCH_2CH_3), 14.2 (OCH_2CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3493, 2976, 2939, 2853, 1723, 1467, 1456, 1432, 1405, 1380, 1341, 1279, 1258, 1241, 1206, 1145, 1095, 1080, 1047, 1027, 1008, 954, 934, 888, 852$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}^+$: 283.1516 [$\text{M}+\text{Na}^+$]; gefunden: 283.1520.

³⁴ Diese Verbindungen wurden durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

(±)-2-Methyl-3-oxobutansäureallylester (297)

Nach einer modifizierten Vorschrift von *Ibrahim et al.* synthetisiert.^[392]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde MeI (0.53 mL, 8.44 mmol, 1.20 Äq.) tropfenweise zu einer Suspension des Allylesters **304** (1.00 mL, 7.04 mmol, 1.00 Äq.) und K₂CO₃ (1.46 g, 10.6 mmol, 1.50 Äq.) in trockenem THF (10 mL) gegeben. Die entstandene Lösung wurde über Nacht (21 h) bei Raumtemperatur gerührt, bevor diese in eine HCl-Lösung (10%, aq., 70 mL) gegossen und mit Diethylether (3 x 30 mL) extrahiert wurde. Die vereinten organischen Phasen wurden mit *brine* (30 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 10:1) lieferte den alkylierten Ester (±)-**297** (1.14 g, 7.04 mmol, 100%) als farbloses Öl.

Ausbeute: 1.14 g (7.04 mmol, 100%).

R_f-Wert: 0.31 (cHex/EtOAc, 10:1).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_H = 5.91 (ddt, *J* = 17.2, 10.7, 5.5 Hz, 1H, OCH₂CH=CH₂), 5.31 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H, OCH₂CH=CH₂^E), 5.23 (dq, *J* = 10.5, 1.6 Hz, 1H, OCH₂CH=CH₂^Z), 4.60 (dq, *J* = 5.5, 1.6 Hz, 2H, OCH₂CH=CH₂), 3.76 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, 2-CH), 2.20 (s, 3H, 4-CH₃), 1.21 (s, 3H, 2-CH₃).

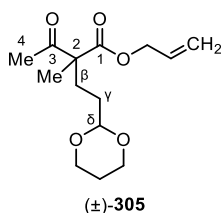
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_C = 204.0 (3-CO), 169.9 (1-COO), 132.3 (OCH₂CH=CH₂), 118.8 (OCH₂CH=CH₂), 65.1 (OCH₂CH=CH₂), 52.4 (2-CH), 28.7 (4-CH₃), 12.5 (2-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2991, 2944, 1741, 1715, 1647, 1616, 1455, 1424, 1397, 1359, 1326, 1271, 1239, 1197, 1152, 1097, 1043, 986, 938, 886, 849.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₈H₁₂O₃Na⁺: 179.0679 [M+Na⁺]; gefunden: 179.0672.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[387]

(±)-2-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl)-2-methyl-3-oxobutansäureallylester (**305**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Ibrahim et al.* synthetisiert.^[392]

Das bromierte Dioxan (443 μL , 3.25 mmol, 1.10 Äq.) in Aceton (4 mL) wurde zu einer Suspension des Esters (±)-**297** (461 mg, 2.95 mmol, 1.00 Äq.) und K_2CO_3 (1.63 g, 11.8 mmol, 4.00 Äq.) in Aceton (20 mL) gegeben. Im Anschluss an die Zugabe von KI (441 mg, 2.66 mmol, 0.90 Äq.) wurde die Reaktion für 4 d auf 60 °C erhitzt. Danach wurde die Lösung in H_2O (50 mL) aufgenommen, mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit NH_4Cl -Lösung (sat., aq., 30 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 6:1 zu 1:1) wurde der alkylierte Ester (±)-**305** (368 mg, 1.36 mmol, 46%) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 368 mg (1.36 mmol, 46%).

R_f-Wert: 0.23 (cHex/EtOAc, 12:1).

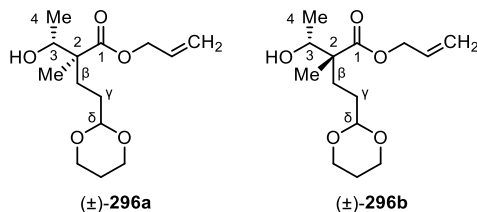
¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d_6 , ppm): $\delta_{\text{H}} = 5.90$ (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.5$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.30 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2^{\text{E}}$), 5.23 (dq, $J = 10.5, 1.6$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2^{\text{Z}}$), 4.60 (dt, $J = 5.5, 1.4$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.49 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H, $\delta\text{-CH}_{\text{dioxane}}$), 4.01–3.92 (m, 2H, 2 x $\text{OCH}_{2\text{-A}}$ dioxane), 3.72–3.62 (m, 2H, 2 x $\text{OCH}_{2\text{-B}}$ dioxane), 2.10 (s, 3H, 4- CH_3), 1.93–1.71 (m, 3H, $\beta\text{-CH}_2$, $\text{CH}_{2\text{-A}}$ dioxane), 1.37–1.28 (m, 3H, $\gamma\text{-CH}_2$, $\text{CH}_{2\text{-B}}$ dioxane), 1.24 (s, 3H, 2- CH_3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d_6 , ppm): $\delta_{\text{C}} = 205.3$ (3-CO), 171.8 (1-COO), 132.1 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 118.3 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 100.9 ($\delta\text{-CH}_{\text{dioxane}}$), 66.0 (2C, 2 x OCH_2 dioxane), 65.2 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 58.5 (2-C), 29.5 ($\gamma\text{-CH}_2$), 28.6 ($\beta\text{-CH}_2$), 26.0 (4- CH_3), 25.3 (CH_2 dioxane), 18.4 (2- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2964, 2851, 1740, 1711, 1459, 1451, 1429, 1407, 1379, 1358, 1311, 1255, 1239, 1223, 1192, 1141, 1117, 1104, 1077, 1061, 1044, 1026, 1004, 929, 893, 847$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}^+$: 293.1359 [$\text{M}+\text{Na}^+$]; gefunden: 293.1360.

(±)-(erythro)- und (±)-(threo)-2-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl)-3-hydroxy-2-methylbutansäureallylester (296a & 296b)



Entsprechend einer modifizierten Vorschrift von *Wong et al.* synthetisiert.^[390]

Der β -Ketoester (±)-**305** (521 mg, 1.93 mmol, 1.00 Äq.) wurde in trockenem MeOH (19 mL) gelöst und NaBH₄ (76.5 mg, 2.02 mmol, 1.05 Äq.) bei 0 °C portionsweise hinzugefügt. Nach 1.5 h bei 0 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung (sat., aq., 10 mL) beendet. MeOH wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Dies lieferte eine Diastereomerenmischung (1:1) beider Alkohole, die mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (cHex/EtOAc, 4:1 zu 3:1) gereinigt wurden und in den β -Hydroxyestern (±)-**296a** und (±)-**296b** (468 mg, 1.72 mmol, 89%) in Form eines farblosen Öls resultierten.

Ausbeute: 468 mg (1.72 mmol, 89%).

R_f-Wert: 0.25 (cHex/EtOAc, 2:1).

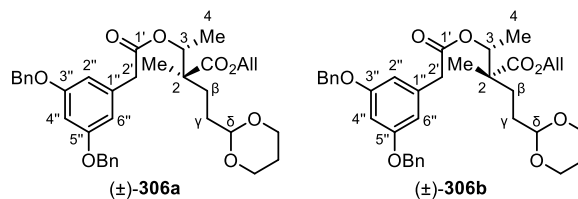
¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_{H} = 5.88 (ddt, J = 17.2, 10.5, 5.3 Hz, 2H, 2 x OCH₂CH=CH₂), 5.36–5.27 (m, 2H, 2 x OCH₂CH=CH₂^E), 5.23–5.15 (m, 2H, 2 x OCH₂CH=CH₂^Z), 4.75 (d, J = 5.80, 1H, OH), 4.69 (d, J = 5.60, 1H, OH), 4.54–4.49 (m, 4H, 2 x OCH₂CH=CH₂), 4.43 (pseudo-td, J = 5.1, 1.4 Hz, 2H, 2 x δ -CH_{dioxane}), 3.99–3.91 (m, 4H, 4 x OCH_{2-A} dioxane), 3.83 (quint, J = 6.3 3.75 (quint, J = 6.2 3.70–3.60 (m, 4H, 4 x OCH_{2-B} dioxane), 1.90–1.11 (m, 12H, 2 x γ -CH₂, 2 x β -CH₂, 2 x CH₂ dioxane), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 4-CH₃), 0.98 (s, 3H, 2-CH₃), 0.95 (s, 3H, 2-CH₃), 0.95 (d, J = 6.2 Hz, 3H, 4-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_{C} = 175.1 (1-COO), 174.9 (1-COO), 132.9 (OCH₂CH=CH₂), 132.7 (OCH₂CH=CH₂), 117.6 (OCH₂CH=CH₂), 117.2 (OCH₂CH=CH₂), 101.5 (δ -CH_{dioxane}), 101.3 (δ -CH_{dioxane}), 70.9 (3-CHOH), 70.3 (3-CHOH), 66.0 (4C, 4 x OCH₂ dioxane), 64.2 (OCH₂CH=CH₂), 64.1 (OCH₂CH=CH₂), 50.7 (2-C), 50.5 (2-C), 30.8 (β -CH₂), 30.1 (γ -CH₂), 30.1 (γ -CH₂), 29.7 (β -CH₂), 25.4 (2C, 2 x CH₂ dioxane), 18.8 (4-CH₃), 17.7 (4-CH₃), 14.7 (2-CH₃), 14.6 (2-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3487, 2970, 2933, 2853, 1725, 1649, 1459, 1430, 1405, 1379, 1345, 1256, 1240, 1204, 1145, 1096, 1083, 1044, 1033, 1001, 932, 889, 849.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₄H₂₄O₅Na⁺: 295.1516 [M+Na⁺]; gefunden: 295.1513.

(±)-(erythro)- und (±)-(threo)-2-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl)-3-(2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2-methylbutansäureallylester (**306a** & **306b**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al.* synthetisiert.^[362]

Unter Schutzgasatmosphäre wurde eine Lösung aus *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (0.25 M in CH₂Cl₂, 38.4 mL, 9.61 mmol, 1.20 Äq.) tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung einer Diastereomerenmischung der Alkohole (±)-**296a** und (±)-**296b** (2.18 g, 8.01 mmol, 1.00 Äq.), (3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)essigsäure (**72**, 3.07 g, 8.81 mmol, 1.10 Äq.) und 4-(Dimethylamino)pyridin (196 mg, 1.60 mmol, 0.20 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (203 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wurde bei 0 °C für 3 h gerührt, bevor erneut *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (0.25 M in CH₂Cl₂, 6.41 mL, 1.60 mmol, 0.20 Äq.) und 4-(Dimethylamino)pyridin (97.8 mg, 801 µmol, 0.10 Äq.) zugegeben wurden. Über Nacht (14.5 h) wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend durch Zugabe von NH₄Cl-Lösung (sat., aq., 100 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 6:1) gereinigt, sodass die Ester (±)-**306a** und (±)-**306b** (5.32 g, 8.01 mmol, 100%) als Diastereomerenmischung in Form eines gelben Öls erhalten wurde.

Ausbeute: 5.32 g (8.01 µmol, 100%).

R_f-Wert: 0.25 (cHex/EtOAc, 4:1).

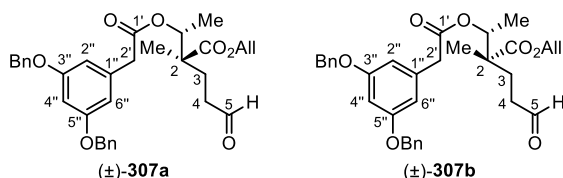
¹H-NMR, COSY (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_H = 7.47–7.28 (m, 20H, CH_{arom}), 6.62–6.45 (m, 6H, 2 x 2''-CH, 2 x 4''-CH, 2 x 6''-CH), 5.86 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 5.5 Hz, 1H, OCH₂CH=CH₂), 5.76 (ddt, *J* = 17.3, 10.8, 5.5 Hz, 1H, OCH₂CH=CH₂), 5.33–5.20 (m, 2H, 2 x OCH₂CH=CH₂^E), 5.23–5.12 (m, 2H, 2 x OCH₂CH=CH₂^Z), 5.09–5.00 (m, 10H, 2 x 3''-CH₂Bn, 2 x 5''-CH₂Bn), 4.54–4.50 (m, 2H, 2 x OCH₂CH=CH₂), 4.42 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, δ-CH_{dioxane}), 4.41–4.37 (m, 2H, 2 x OCH₂CH=CH₂), 4.30 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H, δ-CH_{dioxane}), 3.98–3.84 (m, 4H, 4 x OCH₂-A dioxane), 3.68–3.51 (m, 4H, 4 x OCH₂-B dioxane), 3.56 (s, 2H, 2'-CH₂), 3.49 (s, 2H, 2'-CH₂), 1.88–1.16 (m, 12H, 2 x γ-CH₂, 2 x β-CH₂, 2 x CH₂ dioxane), 1.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.09 (s, 3H, 2-CH₃), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 4-CH₃), 1.04 (s, 3H, 2-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_C = 173.6 (1-COO), 173.4 (1-COO), 170.0 (1'-COO), 169.7 (1'-COO), 159.4 (2C, 3''-, 5''-C), 159.4 (2C, 3''-, 5''-C), 137.0 (4C, 2 x ipso-3'', 2 x ipso-5''-CBn), 136.3 (ipso-1''-C), 136.3 (ipso-1''-C), 132.4 (2C, 2 x OCH₂CH=CH₂), 128.4 (8C, 4 x *m*-3'', 4 x *m*-5''-CH_{Bn}), 127.8 (4C, 2 x *p*-3'', 2 x *p*-5''-CBn), 127.7 (8C, 4 x *o*-3'', 4 x *o*-5''-CH_{Bn}), 118.1 (OCH₂CH=CH₂), 117.9 (OCH₂CH=CH₂), 108.5 (2C, 2''-, 6''-CH), 108.4 (2C, 2''-, 6''-CH), 101.1 (δ-CH_{dioxane}), 100.9 (δ-CH_{dioxane}), 100.3 (4''-C), 100.2 (4''-C), 74.0 (3-CH), 73.1 (3-CH), 69.3 (2C, 3''-, 5''-CH₂Bn), 69.2 (2C, 3''-, 5''-CH₂Bn), 66.0 (2C, 2 x OCH₂ dioxane), 65.9 (2C, 2 x OCH₂ dioxane), 64.8 (OCH₂CH=CH₂), 64.7 (OCH₂CH=CH₂), 49.0 (2-C), 49.0 (2-C), 40.9 (2'-CH₂), 40.9 (2'-CH₂), 31.7 (CH₂), 30.4 (CH₂), 30.0 (CH₂), 29.8 (CH₂), 25.3 (2C, 2 x CH₂ dioxane), 16.5 (CH₃), 15.7 (CH₃), 15.3 (CH₃), 14.2 (CH₃).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3033, 2932, 2854, 1731, 1650, 1594, 1517, 1498, 1452, 1406, 1378, 1344, 1290, 1240, 1202, 1144, 1099, 1080, 1054, 1028, 1003, 970, 932, 894, 876, 846, 789, 736, 698, 986, 634$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{O}_8\text{Na}^+$: 625.2772 [$\text{M}+\text{Na}^+$]; gefunden: 625.2775.

(±)-(erythro)- und (±)-(threo)-2-(1-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)ethyl)-2-methyl-5-oxopentensäureallylester (**307a** & **307b**)



Entsprechend einer modifizierten Vorschrift von *Goodman et al.* synthetisiert.^[396]

Die Diastereomerenmischung der Acetale (±)-**306a** und (±)-**306b** (2.64 g, 4.37 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Essigsäure/ H_2O (70 mL/18 mL) gelöst und für 2.5 h bei 100 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit EtOAc (100 mL) verdünnt, gefolgt von der vorsichtigen Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (sat., aq.) bis die wässrige Phase neutral reagierte. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 5:1) wurde die Diastereomerenmischung der Aldehyde (±)-**307a** und (±)-**307b** (2.34 g, 4.29 mmol, 98%) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 2.34 g (4.29 mmol, 98%).

R_f -Wert: 0.26 & 0.24 (cHex/EtOAc, 4:1).

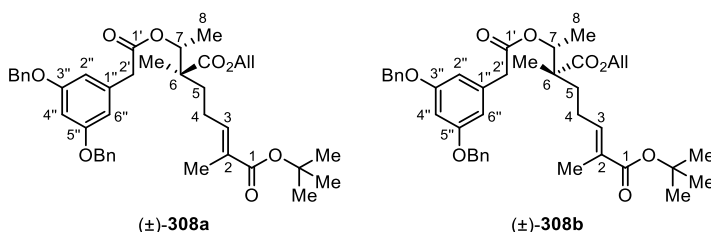
$^1\text{H-NMR}$, COSY (400 MHz, DMSO-d_6 , ppm): $\delta_{\text{H}} = 9.59$ (t, $J = 1.2$ Hz, 1H, 5-CHO), 9.55 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H, 5-CHO), 7.46–7.28 (m, 20H, CH_{arom}), 6.60–6.45 (m, 6H, 2 x 2''-CH, 2 x 4''-CH, 2 x 6''-CH), 5.93–5.72 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.33–5.13 (m, 4H, 2 x $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2^{\text{E}}$, 2 x $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2^{\text{Z}}$), 5.11–5.01 (m, 2H, 2 x 3''- CH_2_{Bn} , 2 x 5''- CH_2_{Bn}), 4.51 (dq, $J = 5.6, 1.5$ Hz, 2H, 2 x $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.40 (ddt, $J = 5.6, 2.8, 1.5$ Hz, 2H, 2 x $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.57 (s, 2H, 2'- CH_2), 3.50 (s, 2H, 2'- CH_2), 2.47–2.20 (m, 4H, 2 x 4- CH_2), 1.86–1.59 (m, 4H, 2 x 3- CH_2), 1.11 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H,), 1.09 (s, 3H, 2- CH_3), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H,), 1.06 (s, 3H, 2- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (101 MHz, DMSO-d_6 , ppm): $\delta_{\text{C}} = 202.2$ (2C, 2 x 5-CHO), 173.4 (1-COO), 173.2 (1-COO), 170.0 (1'-COO), 169.7 (1'-COO), 159.4 (2C, 3''-, 5''-C), 159.4 (2C, 3''-, 5''-C), 137.0 (4C, 2 x ipso-3'', 2 x ipso-5''- C_{Bn}), 136.3 (ipso-1''-C), 136.3 (ipso-1''-C), 132.3 (2C, 2 x $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 128.4 (8C, 4 x m-3'', 4 x m-5''- CH_{Bn}), 127.8 (4C, 2 x p-3'', 2 x p-5''- C_{Bn}), 127.7 (8C, 4 x o-3'', 4 x o-5''- CH_{Bn}), 118.2 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 118.0 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 108.5 (2C, 2''-, 6''-CH), 108.4 (2C, 2''-, 6''-CH), 100.3 (4''-C), 100.2 (4''-C), 73.9 (), 73.4 (), 69.2 (4C, 2 x 3''-, 2 x 5''- CH_2_{Bn}), 64.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 64.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 48.8 (2-C), 48.8 (2-C), 40.8 (2C, 2 x 2'- CH_2), 38.6 (4- CH_2), 38.3 (4- CH_2), 27.0 (3- CH_2), 27.0 (3- CH_2), 17.2 (2- CH_3), 15.9 (2- CH_3), 15.1 (), 14.3 ().

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3033, 2983, 2934, 2876, 1729, 1650, 1594, 1498, 1453, 1380, 1343, 1291, 1248, 1151, 1100, 1057, 1029, 978, 939, 834, 738, 699, 635$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{33}H_{36}O_7Na^+$: 567.2353 $[M+Na^+]$; gefunden: 567.2350.

(±)-(erythro)- und (±)-(threo)-(E)-6-(1-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)ethyl)-2,6-dimethylhept-2-ensäure-7-allyl-1-(tert-butyl)-diester (**308a** & **308b**)



Entsprechend einer modifizierten Vorschrift von *Jiang* und *Chen et al.* synthetisiert.^[191]

Phosphoniumylid **183** (2.01 g, 5.15 mmol, 1.20 Äq.) wurde zur Diastereomerenmischung der Aldehyde (±)-**307a** und (±)-**307b** (2.34 g, 4.29 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (150 mL) gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 h erfolgte die erneute Zugabe des Phosphoniumylids **183** (335 mg, 858 μ mol, 0.20 Äq.) und die Reaktion wurde über Nacht (24 h) gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 15:1 zu 12:1) gereinigt, sodass der ungesättigte *tert*-Butylester (±)-**308a** und (±)-**308b** (2.35 g, 3.58 mmol, 83%) als Diastereomerenmischung in Form eines farblosen Öls erhalten wurden.

Ausbeute: 2.35 g (3.58 mmol, 83%).

R_f-Wert: 0.18 & 0.10 (cHex/EtOAc, 6:1).

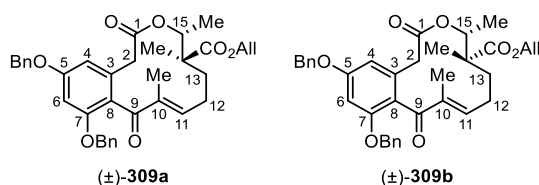
¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, MeCN- d_3 , ppm): $\delta_H = 7.44$ – 7.30 (m, 20H, CH_{arom}), 6.55–6.46 (m, 8H, 2 x 3-CH, 2 x 2''-CH, 2 x 4''-CH, 2 x 6''-CH), 5.91 (ddt, $J = 17.3, 10.5, 5.7$ Hz, 1H, $OCH_2CH=CH_2$), 5.80 (ddt, $J = 17.3, 10.5, 5.7$ Hz, 1H, $OCH_2CH=CH_2$), 5.34–5.14 (m, 4H, 2 x $OCH_2CH=CH_2^E$, 2 x $OCH_2CH=CH_2^Z$), 5.14 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, 75.09 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, 72 x 3''- CH_2 _{Bn}, 2 x 5''- CH_2 _{Bn} (m, 2H, 2 x $OCH_2CH=CH_2$), 4.43–4.32 (m, 2H, 2 x $OCH_2CH=CH_2$), 3.53 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, 2'- CH_{2-A}), 3.51 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, 2'- CH_{2-B}), 3.46 (s, 2H, 2'- CH_2), 2.18–1.95 (m, 4H, 2 x 4- CH_2), 1.70 (s, 3H, 2- CH_3), 1.67 (s, 3H, 2- CH_3), 1.67–1.60 (m, 2H, 2 x 3- CH_{2-A}), 1.51–1.44 (m, 2H, 2 x 3- CH_{2-B}), 1.43 (s, 9H, $OC(CH_3)_3$), 1.42 (s, 9H, $OC(CH_3)_3$), 1.18 (s, 3H, 6- CH_3), 1.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 8), 1.12 (s, 3H, 6- CH_3), 1.12 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 8-).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, MeCN- d_3 , ppm): $\delta_C = 175.0$ (6-COO_{All}), 174.8 (6-COO_{All}), 171.3 (1'-COO), 171.0 (1'-COO), 167.9 (1-COO^tBu), 167.9 (1-COO^tBu), 160.8 (2C, 3''-, 5''-C), 160.8 (2C, 3''-, 5''-C), 140.9 (3-CH), 140.7 (3-CH), 138.2 (2C, *ipso*-3'', *ipso*-5''-C_{Bn}), 138.2 (2C, *ipso*-3'', *ipso*-5''-C_{Bn}), 137.8 (*ipso*-1''-C), 137.8 (*ipso*-1''-C), 133.5 ($OCH_2CH=CH_2$), 133.4 ($OCH_2CH=CH_2$), 130.7 (2-C), 130.5 (2-C), 129.5 (8C, 4 x *m*-3'', 4 x *m*-5''-C_{Bn}), 128.9 (2C, *p*-3'', *p*-5''-C_{Bn}), 128.9 (2C, *p*-3'', *p*-5''-C_{Bn}), 128.7 (4C, 2 x *o*-3'', 2 x *o*-5''-C_{Bn}), 128.6 (4C, 2 x *o*-3'', 2 x *o*-5''-C_{Bn}), 118.8 ($OCH_2CH=CH_2$), 118.6 ($OCH_2CH=CH_2$), 109.5 (2C, 2''-, 6''-CH), 109.5 (2C, 2''-, 6''-CH), 101.5 (4''-C), 101.4 (4''-C), 80.6 ($OC(CH_3)_3$), 80.6 ($OC(CH_3)_3$), 75.5 (7-), 74.7 (7-), 70.6 (4C, 2 x 3''-, 2 x 5''- CH_2 _{Bn}), 66.1 ($OCH_2CH=CH_2$), 66.0 ($OCH_2CH=CH_2$), 50.8 (2-C), 50.7 (2-C), 42.2 (2'- CH_2), 42.2 (2'- CH_2), 35.4 (5- CH_2), 35.3 (5- CH_2), 28.2 (3C, $OC(CH_3)_3$), 28.2 (3C, $OC(CH_3)_3$), 24.7 (4- CH_2), 24.4 (4- CH_2), 17.3 (6- CH_3), 16.0 (6- CH_3), 15.8 (6- CH_3), 14.7 (6- CH_3), 12.6 (2- CH_3), 12.5 (2- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3066, 3033, 2980, 2933, 2875, 1732, 1702, 1649, 1594, 1498, 1453, 1384, 1367, 1344, 1290, 1251, 1215, 1148, 1094, 1079, 1057, 1030, 987, 935, 847, 790, 737, 698, 685, 632$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{O}_8\text{Na}^+$: 679.3241 [$\text{M}+\text{Na}^+$]; gefunden: 679.3243.

(\pm)-(erythro)- und (\pm)-(threo)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-allylacetat-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecin-dion (**309a** & **309b**)³⁵



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Roberts et al.* und *Opatz et al.* synthetisiert.^[197,362]

Eine Lösung aus Trifluoressigsäure (33.3 mL), Trifluoressigsäureanhydrid (16.7 mL) und CH_2Cl_2 (1080 mL) wurde in einem 2 L Kolben auf -8°C vorgekühlt und *tert*-Butylester (\pm)-**308a** und (\pm)-**308b** (0.50 g, 761 μmol , 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (27 mL) langsam über einen Tropftrichter zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 1 d bei -8°C stehen gelassen, bevor diese schrittweise auf 0°C und dann auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Nach weiteren 3 d Reaktionszeit wurde die Reaktion durch die vorsichtige Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (sat., aq.) neutralisiert und die organische Phase gewaschen (3 x 70 mL). Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc, 6:1 zu 3:1) konnte die Diastereomerenmischung des 12-gliedrigen Makrolactons (\pm)-**309a** und (\pm)-**309b** (221 mg, 379 μmol , 50%) als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute: 221 mg (379 μmol , 50%).

R_f-Wert: 0.46 (cHex/EtOAc, 3:1, 1% AcOH).

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO- d_6 , ppm): $\delta_{\text{H}} = 7.50\text{--}7.20$ (m, 20H, CH_{arom}), 6.78–6.73 (m, 2H, 2 x 6-CH), 6.70–6.37 (m, 2H, 2 x 4-CH), 6.32–6.05 (m, 2H, 2 x 11-CH), 5.89 (ddt, $J = 17.3, 10.7, 5.5$ Hz, 2H, 2 x $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.34–5.20 (m, 4H, 2 x $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2^{\text{E}}$, 2 x $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2^{\text{Z}}$), 5.14–5.04 (m, 8H, 2 x 5- CH_2_{Bn} , 2 x 7- CH_2_{Bn}), 5.04–4.81 (m, 2H, 2 x 15-CH), 4.61–4.46 (m, 4H, 2 x 2 x $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.52–3.39 (m, 2H, 2 x 2- $\text{CH}_2\text{-A}$), 3.17–2.97 (m, 2H, 2 x 2- $\text{CH}_2\text{-B}$), 2.47–2.36 (m, 2H, 2 x 12- $\text{CH}_2\text{-A}$), 2.30–2.20 (m, 2H, 2 x 12- $\text{CH}_2\text{-B}$), 2.20–2.12 (m, 1H, 13- $\text{CH}_2\text{-A}$), 1.99–1.60 (m, 9H, 2 x 10- CH_3 , 13- $\text{CH}_2\text{-A}$, 2 x 13- $\text{CH}_2\text{-B}$), 1.12–1.03 (m, 6H, 2 x 14- CH_3), 1.02–0.76 (m, 6H, 2 x 15- CH_3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO- d_6 , ppm): $\delta_{\text{C}} = 197.5$ (2C, 2 x 9-CO), 174.2 (2C, 2 x 14-COO $_{\text{All}}$), 159.2 (7-C), 159.2 (7-C), 156.0 (5-C), 156.0 (5-C), 154.2 (11-C), 154.1 (11-C), 136.9 (*ipso*- C_{Bn}), 136.9 (*ipso*- C_{Bn}), 136.8 (*ipso*- C_{Bn}), 136.7 (*ipso*- C_{Bn}), 134.4 (2C, 2 x 10-C), 132.6 (2C, 2 x 3-C), 132.3 (2C, 2 x $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 128.5 (2C, 2x CH_{Bn}), 128.5 (2C, 2x CH_{Bn}), 128.4 (4C, 4x CH_{Bn}), 128.0 (2C, 2x CH_{Bn}), 127.9 (2C, 2x CH_{Bn}), 127.8 (2C, 2x CH_{Bn}), 127.7 (2C, 2x CH_{Bn}), 127.1 (2C, 2x CH_{Bn}), 127.0 (2C, 2x CH_{Bn}), 123.0 (8-C), 122.9 (8-C), 118.3 (2C, 2 x $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 106.7 (4-C), 106.7 (4-C), 100.0 (2C, 2 x 6-CH), 73.7 (2C, 2 x 15-

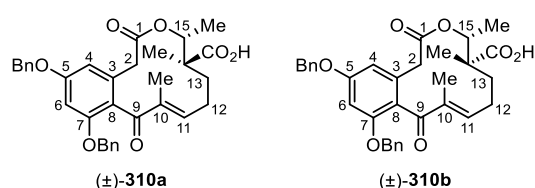
³⁵ Diese Verbindungen wurden auch durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

CH), 69.5 (CH₂Bn), 69.4 (CH₂Bn), 69.3 (2C, 2 x CH₂Bn), 65.3 (OCH₂CH=CH₂), 65.0 (OCH₂CH=CH₂), 48.4 (2C, 2 x 14-C), 39.4 (2-CH₂), 38.8 (2-CH₂), 30.8 (2C, 2 x 13-CH₂), 25.0 (12-CH₂), 24.9 (12-CH₂), 20.2 (2C, 2 x 14-CH₃), 15.4 (2C, 2 x 15-CH₃), 10.1 (2C, 2 x 10-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2926, 1730, 1638, 1603, 1498, 1454, 1432, 1380, 1270, 1208, 1151, 1099, 1062, 1029, 1006, 971, 939, 833, 737, 698, 639.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₃₆H₃₈O₇Na⁺: 605.2510 [M+Na⁺]; gefunden: 605.2502.

(±)-(erythro)- und (±)-(threo)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-methansäure-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**310a** & **310b**)³⁶



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al.* synthetisiert.^[362]

Allylester (±)-**309a** und (±)-**309b** (216 mg, 371 μmol, 1.00 Äq.), 1,3-Dimethylbarbituräsure (69.5 mg, 445 μmol, 1.20 Äq.), Pd(PPh₃)₄ (42.9 mg, 37.1 μmol, 0.10 Äq.) und PPh₃ (107 mg, 408 μmol, 1.10 Äq.) wurde unter Schutzgasatmosphäre in entgastem THF (25.6 mL) gelöst und bei Raumtemperatur für 3.5 h gerührt. Nach vollständiger Umsetzung des Startmaterials wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 4:1 zu 2.5:1, 1% AcOH) gereinigt, sodass die Carbonsäuren (±)-**310a** und (±)-**310b** (198 mg, 366 μmol, 99%) als Diastereomerenmischung in Form eines gelben Schaums erhalten wurden.

Ausbeute: 198 mg (366 μmol, 99%).

R_f-Wert: 0.25 (cHex/EtOAc, 3:1, 1% AcOH).

Schmelzbereich: 72–77 °C (EtOAc).

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_{H} = 12.71 (s_{br}, 2H, 2 x 14-COOH), 7.50–7.19 (m, 20H, CH_{arom}), 6.77–6.71 (s, 2H, 2 x 6-CH), 6.66–6.50 (m, 1H, 4-CH), 6.48–6.41 (m, 1H, 4-CH), 6.28–6.07 (m, 2H, 2 x 11-CH), 5.16–5.03 (m, 8H, 2 x 5-CH₂Bn, 2 x 7-CH₂Bn), 5.01–4.87 (m, 2H, 2 x 15-CH), 3.62–3.38 (m, 2H, 2 x 2-CH_{2-A}), 3.25–2.86 (m, 2H, 2 x 2-CH_{2-B}), 2.50–2.40 (m, 2H, 2 x 12-CH_{2-A}), 2.36–2.11 (m, 3H, 2 x 12-CH_{2-B}, 1 x 13-CH_{2-A}), 1.98–1.64 (m, 9H, 1 x 13-CH_{2-A}, 2 x 13-CH_{2-B}, 2 x 10-CH₃), 1.10–0.77 (m, 12H, 2 x 14-CH₃, 2 x 15-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_{C} = 198.0 (9-CO), 197.5 (9-CO), 176.7 (14-COOH), 176.5 (14-COOH), 169.1 (1-COO), 169.1 (1-COO), 159.2 (7-C), 159.1 (7-C), 156.0 (5-C), 156.0 (5-C), 154.7 (2C, 2 x 11-CH), 136.9 (2C, 2 x ipso-C_{Bn}), 136.8 (ipso-C_{Bn}), 136.7 (ipso-C_{Bn}), 134.3 (10-C), 134.2 (10-C),

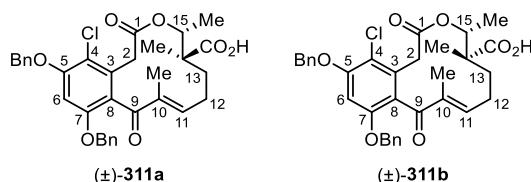
³⁶ Diese Verbindungen wurden auch durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

132.7 (3-C), 132.4 (3-C), 128.5 (2C, 2xCH_{Bn}), 128.5 (2C, 2xCH_{Bn}), 128.4 (4C, 4xCH_{Bn}), 128.0 (2C, 2xCH_{Bn}), 127.9 (2C, 2xCH_{Bn}), 127.7 (2C, 2xCH_{Bn}), 127.7 (2C, 2xCH_{Bn}), 127.1 (2C, 2xCH_{Bn}), 127.0 (2C, 2xCH_{Bn}), 123.7 (8-C), 123.0 (8-C), 108.0 (4-CH), 106.4 (4-CH), 100.0 (6-CH), 99.9 (6-CH), 74.0 (15-CH), 73.9 (15-CH), 69.5 (CH₂Bn), 69.4 (CH₂Bn), 69.3 (2C, 2 x CH₂Bn), 48.4 (14-C), 48.0 (14-C), 38.7 (2C, 2 x 2-CH₂), 26.7 (2C, 2 x 13-CH₂), 25.0 (12-CH₂), 24.9 (12-CH₂), 19.8 (2C, 2 x 14-CH₃), 15.3 (2C, 2 x 15-CH₃), 10.1 (10-CH₃), 10.1 (10-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2988, 2927, 1730, 1706, 1633, 1603, 1583, 1498, 1455, 1432, 1381, 1305, 1279, 1214, 1153, 1134, 1100, 1061, 1029, 1007, 960, 946, 908, 834, 736, 698, 643, 633.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₃₃H₃₄O₇Na⁺: 565.2197 [M+Na⁺]; gefunden: 565.2195.

(±)-(erythro)- und (±)-(threo)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-methansäure-14-deoxyoxacyclododecindion (**311a** & **311b**)³⁷



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al.* synthetisiert.^[362]

Zur Diastereomerenmischung der Makrolactone (±)-**310a** und (±)-**310b** (430 mg, 792 μmol, 1.00 Äq.) in trockenem DMF (33 mL) wurde unter Schutzgasatmosphäre Trifluoressigsäure (91.5 μL, 1.19 mmol, 1.50 Äq.) und eine frisch hergestellte Lösung von *N*-Chlorosuccinimid (100 mM in DMF, 4.75 mL, 475 μmol, 0.60 Äq.) innerhalb von 15 min bei Raumtemperatur zugegeben. Nach weiterer Zugabe von *N*-Chlorosuccinimid (Tag 2: 100 mM in DMF, 2.38 mL, 237 μmol, 0.30 Äq.; Tag 3: 100 mM in DMF, 792 μL, 79.2 μmol, 0.10 Äq.) und Trifluoressigsäure (Tag 3: 30.5 μL, 396 μmol, 0.50 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch an Tag 3 durch Zugabe von H₂O (15 mL) gequenchet. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (4 x 75 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 10:1 zu 3:1, 1% AcOH) gereinigt und die Diastereomerenmischung des chlorierten Makrolactons (±)-**311a** und (±)-**311b** (413 mg, 715 μmol, 90%) wurde als farbloser Schaum erhalten.

Ausbeute: 413 mg (715 μmol, 90%).

R_F-Wert: 0.13 (cHex/EtOAc, 3:1, 1% AcOH).

Schmelzbereich: 170–189 °C (EtOAc).

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_{H} = 12.74 (s_{br}, 2H, 2 x 14-COOH), 7.50–7.23 (m, 20H, CH_{arom}), 7.12 (s, 1H, 6-CH), 7.12 (s, 1H, 6-CH), 6.28 (s_{br}, 1H, 11-CH), 6.22 (d, J = 11.2 Hz, 1H, 11-CH), 5.36–5.02 (m, 10H, 2 x 5-CH₂Bn, 2 x 7-CH₂Bn, 2 x 15-CH), 3.69–3.50 (m, 2H, 2 x 2-CH_{2-A}), 3.21–2.95 (m,

³⁷ Diese Verbindungen wurden durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

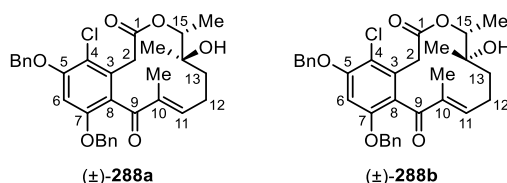
2H, 2 x 2-CH_{2-B}), 2.57–2.38 (m, 2H, 2 x 12-CH_{2-A}), 2.30–2.22 (m, 1H, 13-CH_{2-A}), 2.23–2.03 (m, 2H, 2 x 12-CH_{2-B}), 1.98–1.86 (m, 1H, 13-CH_{2-A}), 1.84–1.73 (m, 6H, 2 x 16-CH₃), 1.73–1.66 (m, 1H, 13-CH_{2-B}), 1.60–1.43 (m, 1H, 13-CH_{2-B}), 0.96 (s, 3H, 14-CH₃), 0.96–0.85 (m, 9H, 14-CH₃, 2 x 15-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_c = 196.8 (9-CO), 196.6 (9-CO), 176.6 (14-COOH), 176.4 (14-COOH), 167.7 (1-COO), 167.6 (1-COO), 154.9 (11-CH), 154.1 (2C, 2 x 7-C), 154.0 (5-C), 153.8 (5-C), 152.9 (11-CH), 136.6 (*ipso*-C_{Bn}), 136.5 (*ipso*-C_{Bn}), 136.3 (2C, 2 x *ipso*-C_{Bn}), 135.3 (10-C), 134.3 (10-C), 130.7 (3-C), 130.5 (3-C), 128.6 (4C, 4xCH_{Bn}), 128.5 (2C, 2xCH_{Bn}), 128.4 (4C, 4xCH_{Bn}), 128.1 (CH_{Bn}), 128.1 (CH_{Bn}), 127.9 (CH_{Bn}), 127.9 (CH_{Bn}), 127.6 (2C, 2xCH_{Bn}), 127.6 (2C, 2xCH_{Bn}), 127.4 (2C, 2xCH_{Bn}), 124.5 (8-C), 124.3 (8-C), 114.8 (4-CCl), 114.5 (4-CCl), 100.2 (6-CH), 100.0 (6-CH), 74.0 (15-CH), 73.5 (15-CH), 70.4 (2C, 2 x CH_{2 Bn}), 69.9 (CH_{2 Bn}), 69.8 (CH_{2 Bn}), 48.4 (14-C), 47.5 (14-C), 37.7 (2C, 2 x 2-CH₂), 33.7 (13-CH₂), 26.2 (13-CH₂), 25.3 (2C, 2 x 12-CH₂), 20.0 (14-CH₃), 17.8 (14-CH₃), 15.6 (15-CH₃), 15.4 (15-CH₃), 10.0 (10-CH₃), 9.7 (10-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2925, 2874, 1732, 1707, 1654, 1634, 1592, 1575, 1498, 1455, 1412, 1386, 1332, 1300, 1252, 1224, 1162, 1138, 1092, 1066, 966, 944, 912, 814, 735, 697, 640, 458.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₃₃H₃₄O₇Cl⁺: 577.1988 [M+H⁺]; gefunden: 577.1985.

(±)-(erythro)- und (±)-(threo)-5,7-Bis(benzyloxy)-oxacyclododecindion (**288a** & **288b**)³⁸



Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Inoue et al.* synthetisiert.^[278]

Die Mischung der chlorierten Makrolactone (±)-**311a** und (±)-**311b** (100 mg, 173 μL , 1.00 \AA q.), 2-Mercaptopyridin-*N*-oxide (132 mg, 1.04 mmol, 6.00 \AA q.) und EDCI·HCl (199 mg, 1.04 mmol, 6.00 \AA q.) wurden in O_2 -gesättigtem Toluol (16.5 mL) und CH_2Cl_2 (1 mL) gelöst. Die Reaktion wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor *t*-BuSH (511 μL , 4.54 mmol, 26.2 \AA q.) zugesetzt wurde. Die gelbe Lösung wurde mit einer *Müller Licht* LED-Lampe (E27 12 W, 2700 K) bei Raumtemperatur und für 1.25 h bestrahlt. Die anschließende Reduktion erfolgte durch die Zugabe von $\text{P}(\text{OEt})_3$ (1.32 mL, 7.65 mmol, 44 \AA q.), nach 0.75 h wurde die Reaktion durch die Zugabe von NH_4Cl -Lösung (sat., aq., 50 mL) gequenchet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 5:1 zu 2:1) gereinigt und eine Diastereomerenmischung (1:1) der *tertiären* Alkohole (±)-**288a** und (±)-**288b** (81.5 mg, 148 μmol , 86%) als farbloses Öl erhalten. Für analytische Zwecke erfolgte die Trennung der jeweiligen Diastereomere mit einer kleinen Substanzmenge mittels präparativer HPLC (VWR C₁₈, isokratisch 65% MeCN in H_2O , 20 min), sodass (*erythro*)-(±)-**288a** und (*threo*)-Verbindung (±)-**288b** erhalten werden konnten.

Ausbeute: 81.5 mg (148 μmol , 86%).

(*erythro*)-Verbindung (±)-**288a**:

R_f-Wert: 0.64 (cHex/EtOAc, 2:1).

t_R-Wert (HPLC): 11.2 min (VWR C₁₈, isokratisch 65% MeCN in H_2O).

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ_{H} = 7.48–7.23 (m, 10H, CH_{arom}), 7.09 (s, 1H, 6-CH), 6.41–6.36 (m, 1H, 11-CH), 5.30 (d, J = 12.2 Hz, 1H, 5- $\text{CH}_{2-\text{A Bn}}$), 5.23 (d, J = 12.2 Hz, 1H, 5- $\text{CH}_{2-\text{B Bn}}$), 5.17 (d, J = 12.4 Hz, 1H, 7- $\text{CH}_{2-\text{A Bn}}$), 5.14 (d, J = 12.4 Hz, 1H, 7- $\text{CH}_{2-\text{B Bn}}$), 4.64 (s, 1H, 14-COH), 4.62 (q, J = 6.4 Hz, 1H, 15-CH), 3.54 (d, J = 16.7 Hz, 1H, 2- $\text{CH}_{2-\text{A}}$), 3.10 (d, J = 16.7 Hz, 1H, 2- $\text{CH}_{2-\text{B}}$), 2.45–2.35 (m, 1H, 12- $\text{CH}_{2-\text{A}}$), 2.24–2.15 (m, 1H, 12- $\text{CH}_{2-\text{B}}$), 1.93–1.85 (m, 1H, 13- $\text{CH}_{2-\text{A}}$), 1.77 (s, 3H, 10- CH_3), 1.40 (dd, J = 13.1, 9.0 Hz, 1H, 13- $\text{CH}_{2-\text{B}}$), 0.98 (s, 3H, 14- CH_3), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 15- CH_3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ_{H} = 196.8 (9-CO), 167.6 (1-COO), 154.5 (11-CH), 154.1 (5-C), 154.0 (7-C), 136.6 (*ipso*-7- C_{Bn}), 136.3 (*ipso*-5- C_{Bn}), 134.5 (10-C), 130.8 (3-C), 128.6 (2C, 2 x CH_{Bn}), 128.5 (2C, 2 x CH_{Bn}), 128.1 (CH_{Bn}), 127.9 (CH_{Bn}), 127.6 (2C, 2 x CH_{Bn}), 127.3 (2C, 2 x CH_{Bn}),

³⁸ Diese Verbindungen wurden durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

124.4 (8-C), 114.5 (4-CCI), 99.8 (6-CH), 76.2 (15-CH), 71.1 (14-C), 70.3 (5-CH₂Bn), 69.8 (7-CH₂Bn), 37.6 (2-CH₂), 35.4 (13-CH₂), 26.5 (14-CH₃), 25.3 (12-CH₂), 13.9 (15-CH₃), 9.9 (10-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3476, 2927, 2884, 1780, 1729, 1685, 1653, 1647, 1634, 1593, 1576, 1514, 1508, 1498, 1456, 1412, 1386, 1332, 1300, 1251, 1222, 1196, 1171, 1136, 1067, 1029, 972, 944, 911, 865, 826, 738, 697, 667.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₃₂H₃₃O₆ClNa⁺: 571.1858 [M+Na⁺]; gefunden: 571.1850.

(threo)-Verbindung (±)-288b:

R_f-Wert: 0.64 (cHex/EtOAc, 2:1).

t_R-Wert (HPLC): 12.3 min (VWR Avantor ACE5 C₁₈, isokratisch 65% MeCN in H₂O).

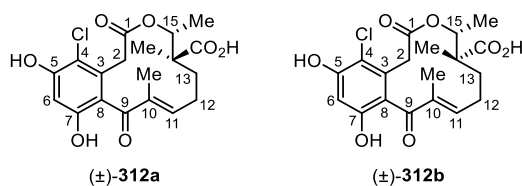
¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_{H} = 7.47–7.23 (m, 10H, CH_{arom}), 7.09 (s, 1H, 6-CH), 6.24 (dd, J = 10.3, 4.3 Hz, 1H, 11-CH), 5.30 (d, J = 12.3 Hz, 1H, 5-CH_{2-A}Bn), 5.24 (d, J = 12.3 Hz, 1H, 5-CH_{2-B}Bn), 5.18 (d, J = 12.7 Hz, 1H, 7-CH_{2-A}Bn), 5.14 (d, J = 12.7 Hz, 1H, 7-CH_{2-B}Bn), 4.62 (q, J = 6.4 Hz, 1H, 15-CH), 4.59 (s_{br}, 1H, 14-COH), 3.62–3.46 (m, 1H, 2-CH_{2-A}), 3.17–3.00 (m, 1H, 2-CH_{2-B}), 2.60–2.50 (m, 1H, 12-CH_{2-A}), 2.13–1.93 (m, 1H, 12-CH_{2-B}), 1.84–1.77 (m, 1H, 13-CH_{2-A}), 1.76 (s, 3H, 16-CH₃), 1.55–1.40 (m, 1H, 13-CH_{2-B}), 1.00–0.85 (m, 6H, 14-CH₃, 15-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_{C} = 196.7 (9-CO), 167.8 (1-COO), 154.1 (11-CH), 153.9 (5-C), 153.8 (7-C), 136.6 (*ipso*-7-C_{Bn}), 136.4 (*ipso*-5-C_{Bn}), 134.8 (10-C), 130.8 (3-C), 128.6 (2C, 2 x CH_{Bn}), 128.4 (2C, 2 x CH_{Bn}), 128.1 (CH_{Bn}), 127.9 (CH_{Bn}), 127.6 (2C, 2 x CH_{Bn}), 127.4 (2C, 2 x CH_{Bn}), 124.5 (8-C), 114.7 (4-CCI), 100.1 (6-CH), 77.0 (15-CH), 71.1 (14-C), 70.3 (5-CH₂Bn), 69.8 (7-CH₂Bn), 37.7 (2-CH₂), 36.2 (13-CH₂), 24.8 (12-CH₂), 24.6 (14-CH₃), 15.0 (15-CH₃), 10.0 (10-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3464, 2926, 2873, 1725, 1651, 1633, 1593, 1574, 1455, 1412, 1384, 1333, 1300, 1257, 1224, 1162, 1138, 1088, 1067, 1028, 968, 944, 735, 697.

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₃₂H₃₃O₆ClNa⁺: 571.1858 [M+Na⁺]; gefunden: 571.1848.

(±)-(erythro)- und (±)-(threo)-14-Methansäure-14-deoxyoxacyclododecindion (**312a** & **312b**)³⁹



Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al.* synthetisiert.^[362]

Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde unter Schutzgasatmosphäre Bortrichlorid (1 M in Heptan, 1.71 mL, 1.71 mmol, 6.00 Äq.) zu einer Lösung der Diastereomerenmischung der benzylblockierten Makrolactone (±)-**311a** und (±)-**311b** (165 mg, 286 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (52 mL) gegeben. Nach 4 h wurde die tief-orange Lösung durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (sat., aq., 5 mL) gequenchet und währenddessen auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (7 x 30 mL) extrahiert, die vereinten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 3:1 zu 1:1, 1% AcOH) gereinigt und die Diastereomerenmischung der Carbonsäuren (±)-**312a** und (±)-**312b** (88.7 mg, 224 μmol , 78%) konnte als farbloses Öl erhalten werden. Für analytische Zwecke und zur biologischen Auswertung erfolgte die Trennung der jeweiligen Diastereomere mit einer kleinen Substanzmenge mittels präparativer HPLC (MN PFP, isokratisch 25% MeCN in H_2O , 20 min), sodass (erythro)- (±)-**312a** und (threo)-Verbindung (±)-**312a** erhalten werden konnten.

Ausbeute: 88.7 mg (224 μmol , 78%).

(erythro)-Verbindung (±)-**312a**:

R_f -Wert: 0.45 (cHex/EtOAc, 1:2, 1% AcOH).

t_R -Wert (HPLC): 9.8 min (MN PFP, isokratisch 25% MeCN in H_2O).

$^1\text{H-NMR}$, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ_{H} = 12.79 (s, 1H, 14-COOH), 10.26 (s, 1H, 5-COH), 9.69 (s, 1H, 7-COH), 6.50 (s, 1H, 6-CH), 6.36–6.29 (m, 1H, 11-CH), 5.16 (q, J = 6.4 Hz, 1H, 15-CH), 3.45 (d, J = 16.6 Hz, 1H, 2- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 3.06 (d, J = 16.4 Hz, 1H, 2- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 2.47–2.38 (m, 1H, 12- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 2.29–2.19 (m, 2H, 12- $\text{CH}_{2\text{-B}}$, 13- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 1.84–1.77 (m, 1H, 13- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 1.76 (s, 3H, 10- CH_3), 0.96 (s, 3H, 14- CH_3), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 15- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d_6 , ppm): δ_{C} = 197.7 (9-CO), 176.6 (14-COOH), 168.2 (1-COO), 154.2 (11-CH), 153.4 (5-C), 153.2 (7-C), 134.4 (10-C), 130.4 (3-C), 121.4 (8-C), 111.0 (4-CCI), 102.4 (6-CH), 73.5 (15-CH), 48.5 (14-C), 37.8 (2- CH_2), 26.4 (13- CH_2), 25.3 (12- CH_2), 20.1 (14- CH_3), 15.7 (15- CH_3), 10.1 (10- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3165, 2924, 2853, 1729, 1615, 1586, 1438, 1370, 1334, 1300, 1243, 1163, 1135, 1106, 1072, 1046, 1023, 972, 930, 897, 844, 819, 764, 736, 716, 656.

³⁹ Diese Verbindungen wurden durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{19}H_{22}O_7Cl^+$: 397.1049 [M+H⁺]; gefunden: 397.1052.

(threo)-Verbindung (±)-312b:

R_F-Wert: 0.45 (cHex/EtOAc, 1:2, 1% AcOH).

t_R-Wert (HPLC): 8.3 min (MN PFP, isokratisch 25% MeCN in H₂O).

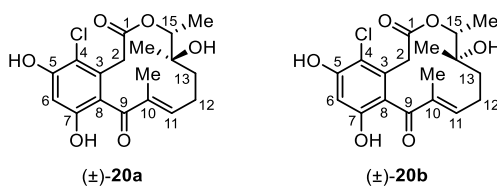
¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_H = 12.68 (s, 1H, 14-COOH), 10.27 (s, 1H, 5-COH), 9.68 (s, 1H, 7-COH), 6.51 (s, 1H, 6-CH), 6.44–6.31 (m, 1H, 11-CH), 5.09 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, 15-CH), 3.54–3.40 (m, 1H, 2-CH_{2-A}), 3.17–2.92 (m, 1H, 2-CH_{2-B}), 2.50–2.43 (s, 1H, 12-CH_{2-A}), 2.27–2.13 (m, 1H, 12-CH_{2-B}), 1.98–1.89 (m, 1H, 13-CH_{2-A}), 1.73 (s, 3H, 10-CH₃), 1.64–1.51 (m, 1H, 13-CH_{2-B}), 0.99 (s, 3H, 14-CH₃), 0.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, 15-CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_C = 197.7 (9-CO), 176.5 (14-COOH), 168.1 (1-COO), 153.6 (5-C), 153.2 (7-C), 151.9 (11-CH), 135.7 (10-C), 130.2 (3-C), 121.1 (8-C), 111.2 (4-CCl), 102.5 (6-CH), 73.8 (15-CH), 47.6 (14-C), 37.7 (2-CH₂), 34.1 (13-CH₂), 25.2 (12-CH₂), 17.5 (14-CH₃), 15.5 (15-CH₃), 9.9 (10-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 3149, 2924, 2853, 1726, 1626, 1585, 1439, 1369, 1243, 1163, 1071, 1045, 1023, 990, 843, 920, 763, 716, 655$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{19}H_{22}O_7Cl^+$: 397.1049 [M+H⁺]; gefunden: 397.1047.

(±)-(erythro)- und (±)-(threo)-Oxacyclododecindion (**20a** & **20b**)⁴⁰



Unter Verwendung einer modifizierten Vorschrift von *Opatz et al.* synthetisiert.^[362]

Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde unter Schutzgasatmosphäre Bortrichlorid (1 M in Heptan, 938 μL , 938 μmol , 6.00 Äq.) zu einer Lösung der Diastereomerenmischung der benzylblockierten Makrolactone (±)-**286a** und (±)-**286b** (85.8 mg, 156 μmol , 1.00 Äq.) in trockenem CH_2Cl_2 (28 mL) gegeben. Nach 2.5 h wurde die tief-orange Lösung durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung (sat., aq., 3 mL) gequenchet und währenddessen auf Raumtemperatur erwärmt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (40 mL) und EtOAc (50 mL) aufgenommen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc, 1:1) gereinigt und die Diastereomerenmischung der Carbonsäuren (±)-**20a** und (±)-**20b** (43.4 mg, 118 μmol , 75%) konnte als farbloses Öl erhalten werden. Für analytische Zwecke und zur biologischen Auswertung erfolgte die Trennung der jeweiligen Diastereomere mit einer kleinen Substanzmenge mittels präparativer HPLC (MN PFP, isokratisch 20% MeCN in H_2O , 20 min), sodass Oxacyclododecindion (±)-**20a** und *epi*-Oxacyclododecindion (±)-**20b** erhalten werden konnten.

Ausbeute: 43.4 mg (118 μmol , 75%).

(erythro)-Verbindung (±)-**20a**:

R_F-Wert: 0.30 (cHex/EtOAc, 1:1).

t_R-Wert (HPLC): 11.1 min (MN PFP, isokratisch 20% MeCN in H_2O).

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ_{H} = 10.22 (s, 1H, 5-COH), 9.65 (s, 1H, 7-COH), 6.50 (s, 1H, 6-CH), 6.47–6.42 (m, 1H, 11-CH), 4.64 (s, 1H, 14-COH), 4.63 (q, J = 6.4 Hz, 1H, 15-CH), 3.44 (d, J = 16.7 Hz, 1H, 2- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 3.01 (d, J = 16.7 Hz, 1H, 2- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 2.44–2.33 (m, 1H, 12- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 2.27–2.17 (m, 1H, 12- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 1.94 (ddd, J = 13.7, 9.8, 3.2 Hz, 1H, 13- $\text{CH}_{2\text{-A}}$), 1.74 (s, 3H, 10- CH_3), 1.44–1.38 (m, 1H, 13- $\text{CH}_{2\text{-B}}$), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 15- CH_3), 0.98 (s, 3H, 14- CH_3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ_{C} = 197.8 (9-CO), 168.1 (1-COO), 153.7 (11-CH), 153.4 (5-C), 153.1 (7-C), 134.7 (10-C), 130.5 (3-C), 121.4 (8-C), 111.0 (4-CCI), 102.4 (6-CH), 76.1 (15-CH), 71.2 (14-C), 37.8 (2- CH_2), 35.5 (13- CH_2), 26.5 (14- CH_3), 25.2 (12- CH_2), 13.9 (15- CH_3), 10.0 (10- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3358, 2924, 2854, 1713, 1620, 1439, 1371, 1344, 1263, 1162, 1057, 973, 949, 845, 737, 704, 655, 589.

⁴⁰ Diese Verbindungen wurden durch [REDACTED] unter der Anleitung von *Kevin Seipp* synthetisiert.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{18}H_{22}O_6Cl^+$: 369.1099 [M+Na⁺]; gefunden: 369.1100.

(threo)-Verbindung (±)-20b:

R_F-Wert: 0.36 (cHex/EtOAc, 1:1).

t_R-Wert (HPLC): 9.7 min (MN PFP, isokratisch 20% MeCN in H₂O).

¹H-NMR, COSY, NOESY (600 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_H = 10.22 (s, 1H, 5-COH), 9.64 (s, 1H, 7-COH), 6.50 (s, 1H, 6-CH), 6.36 (dd, $J = 9.7, 3.5$ Hz, 1H, 11-CH), 4.63 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, 15-CH), 4.60 (s, 1H, 14-COH), 3.49–3.31 (m, 1H, 2-CH_{2-A}), 3.20–2.96 (m, 1H, 2-CH_{2-B}), 2.58–2.50 (m, 1H, 12-CH_{2-A}), 2.17–2.04 (m, 1H, 12-CH_{2-B}), 1.86 (ddd, $J = 14.8, 9.0, 2.6$ Hz, 1H, 13-CH_{2-A}), 1.74 (s, 3H, 10-CH₃), 1.58–1.46 (m, 1H, 13-CH_{2-B}), 0.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, 15-CH₃), 0.98 (s, 3H, 14-CH₃).

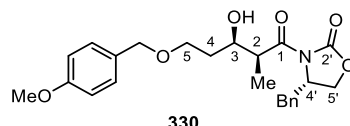
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ_C = 197.6 (9-CO), 168.2 (1-COO), 153.4 (5-COH), 153.3 (11-CH), 153.2 (7-COH), 135.2 (10-C), 130.5 (3-C), 121.2 (8-C), 111.1 (4-C), 102.4 (6-CH), 76.8 (15-CH), 71.2 (14-C), 37.7 (2-CH₂), 37.4 (13-CH₂), 24.6 (14-CH₃), 24.4 (12-CH₂), 15.0 (15-CH₃), 10.1 (10-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 3352, 2923, 2853, 1712, 1621, 1438, 1386, 1342, 1299, 1242, 1160, 1105, 1067, 1017, 948, 909, 848, 738, 703, 650, 588$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{18}H_{22}O_6Cl^+$: 369.1099 [M+Na⁺]; gefunden: 369.1100.

5.2.12 Vorschriften zu Kapitel 3.4

(S)-4-Benzyl-3-((2S,3R)-3-hydroxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylpentanoyl) oxazolidin-2-on (**330**)



Die Evans-Aldolreaktion wurde auf Basis einer Vorschrift von Maier *et al.* durchgeführt.^[290]

Unter Schutzgasatmosphäre wurden nacheinander und innerhalb von 20 min bei 0 °C *n*-Bu₂BOTf (1M in CH₂Cl₂, 8.11 mL, 8.11 mmol, 1.05 Äq.) sowie NEt₃ (1.22 mL, 8.80 mmol, 1.14 Äq.) tropfenweise zu einer Lösung des Oxazolidinons **162** (1.62 g, 6.95 mmol, 0.90 Äq.) in trockenem CH₂Cl₂ (36 mL) gegeben. Nach 1 h wurde die Lösung auf –78 °C gekühlt, gefolgt von der langsamen Zugabe des Aldehyds **210** (1.50 g, 7.72 mmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (6 mL + 2 mL). Nach 1 h bei –78 °C und 1 h bei 0 °C wurde die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und nach insgesamt 3 h Reaktionszeit durch Zugabe von Phosphatpuffer (pH 7, 30 mL) abgebrochen. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3 x 40 mL) extrahiert und die kombinierten organischen Extrakte getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in MeOH (40 mL) gelöst, gefolgt von der Zugabe einer H₂O₂-Lösung (35%, 24 mL) bei 0 °C. Nach 1 h wurde der Überschuss an H₂O₂ durch die langsame Zugabe einer NaHSO₄-Lösung (10%, aq., 30 mL) vernichtet und mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit NaHCO₃-Lösung (ges., aq., 20 mL) und *brine* (20 mL) gewaschen, filtriert, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (cHex:EtOAc, 3:1) konnte der Alkohol **330** (3.06 g, 7.17 mmol, 93%) als farbloses Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 3.06 g (7.17 mmol, 93%).

R_f-Wert: 0.13 (cHex/EtOAc, 3:1).

[α]_D²² = +48.6 (c 1.09, CHCl₃).

¹H-NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_H = 7.37–7.16 (m, 7H, CH_{arom}), 7.46–7.18 (m, 11H, CH_{arom}), 6.91–6.83 (m, 2H, 2 x *m*-CH_{PMB}), 4.72–4.63 (m, 1H, 4'-CH), 4.44 (s, 2H, CH₂ PMB), 4.24–4.11 (m, 3H, 3-CH, 5'-CH₂), 3.85–3.74 (m, 4H, OCH₃ PMB, 2-CH), 3.72–3.57 (m, 2H, 5-CH₂), 3.26 (dd, *J* = 13.4, 3.3 Hz, 1H, CH_{2-A} Bn-Evans), 2.78 (dd, *J* = 13.4, 9.7 Hz, 1H, CH_{2-B} Bn-Evans), 1.93–1.80 (m, 1H, 4-CH_{2-A}), 1.77–1.67 (m, 1H, 4-CH_{2-B}), 1.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, 2-CH₃).

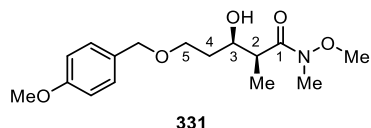
¹³C-NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, CDCl₃-d₁, ppm): δ_C = 176.7 (1-CON), 159.3 (*p*-C_{PMB}), 153.2 (2'-NCO₂), 135.3 (*ipso*-C_{Evans}), 130.2 (*ipso*-C_{PMB}), 129.6 (2C, 2 x *o*-CH_{Evans}), 129.5 (2C, 2 x *o*-CH_{PMB}), 129.1 (2C, 2 x *m*-CH_{Evans}), 127.5 (*p*-CH_{Evans}), 113.9 (2C, 2 x *m*-CH_{PMB}), 73.0 (CH₂ PMB), 70.7 (3-CH), 68.2 (5-CH₂), 66.2 (5'-CH₂), 55.4 (OCH₃ PMB), 55.4 (4'-CH), 42.7 (2-CH), 37.9 (CH₂ Bn-Evans), 33.8 (4-CH₂), 11.2 (2-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3503, 2933, 2865, 1776, 1693, 1612, 1586, 1513, 1455, 1384, 1353, 1302, 1245, 11208, 1179, 1100, 1032, 971, 820, 762, 750, 703, 638, 588, 574, 548, 535, 509, 459, 435.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{24}H_{29}NO_6Na^+$: 450.1887 $[M+Na]^+$; m/z gefunden: 450.1874.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[421]

(2*S*,3*R*)-3-Hydroxy-*N*-methoxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-*N*,2-dimethylpentanamid (**331**)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Evans et al.* synthetisiert.^[325]

Me_3Al (2 M in Toluol, 10.6 mL, 21.3 mmol, 3.05 Äq.) wurde unter Schutzgasatmosphäre tropfenweise bei 0 °C zu einer Suspension von *N*,*O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid (2.04 mg, 20.9 mmol, 3.00 Äq.) in 25 mL trockenem THF gegeben. Nach dem Abkühlen der Suspension auf –78 °C wurde eine Lösung des Amids **330** (2.98 mg, 6.97 mmol, 1.00 Äq.) in 15 mL trockenem THF zugegeben. Der Kolbeninhalt wurde für 30 min gerührt und danach auf 0 °C erwärmt und 1 h gerührt. Durch die Zugabe von NH_4Cl -Lösung (sat., aq., 50 mL) und drei Tropfen HCl (konz., aq.) wurde die Reaktion beendet, die wässrige Phase mit Diethylether (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit HCl (1 N, aq., 30 mL), $NaHCO_3$ -Lösung (sat., aq., 15 mL) und *brine* (30 mL) gewaschen. Anschließendes Trocknen ($MgSO_4$), Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels lieferte das Rohprodukt, welches säulenchromatographisch an Kieselgel (Toluol/EtOAc, 4:1, 1%AcOH) gereinigt wurde. Das Amid **331** (1.61 g, 5.18 mmol, 74%) wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 1.61 g (5.18 mmol, 74%).

R_f -Wert: 0.25 (Toluol/EtOAc, 4:1, 1% AcOH).

$[\alpha]_D^{22} = +10.3$ (c 0.96, $CHCl_3$).

1H -NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$ - d_1 , ppm): $\delta_H = 7.28$ – 7.21 (m, 2H, 2 x *o*- CH_{PMB}), 6.89–6.82 (m, 2H, 2 x *m*- CH_{PMB}), 4.44 (s, 2H, CH_2 $_{PMB}$), 4.12 (dt, $J = 9.1, 3.7$ Hz, 1H, 3-CH), 3.80 (s, 3H, OCH_3 $_{PMB}$), 3.66 (s, 3H, $NOCH_3$), 3.66–3.58 (m, 2H, 5- CH_2), 3.18 (s, 3H, NCH_3), 3.02–2.76 (m, 1H, 2-CH), 1.82 (dddd, $J = 14.3, 9.1, 6.5, 5.2$ Hz, 1H, 4- CH_{2-A}), 1.67 (dddd, $J = 14.3, 6.8, 5.4, 3.4$ Hz, 1H, 4- CH_{2-B}), 1.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2- CH_3).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (101 MHz, $CDCl_3$ - d_1 , ppm): $\delta_C = 177.9$ (1-CON), 159.3 (*p*- C_{PMB}), 130.4 (*ipso*- C_{PMB}), 129.4 (2C, 2 x *o*- CH_{PMB}), 113.9 (2C, 2 x *m*- CH_{PMB}), 73.0 (CH_2 $_{PMB}$), 70.6 (3-CH), 68.2 (5- CH_2), 61.7 ($NOCH_3$), 55.4 (OCH_3 $_{PMB}$), 39.7 (2-CH), 34.1 (4- CH_2), 32.0 (NCH_3), 11.4 (2- CH_3).

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3507, 3492, 3456, 3444, 3425, 3392, 2939, 2898, 2866, 1652, 1636, 1614, 1586, 1514, 1462, 1443, 1423, 1386, 1368, 1302, 1248, 1204, 1176, 1094, 1035, 993, 957, 847, 820$.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{16}H_{26}NO_5^+$: 312.1806 $[M+H]^+$; m/z gefunden: 312.1805.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[422]

6 Literaturverzeichnis

- [1] <https://www.acs.org/careers/chemical-sciences/areas/organic-chemistry.html>, American Chemical Society, aufgerufen: 09.02.2024.
- [2] K. Ding, L.-X. Dai, *Organic Chemistry - Breakthroughs and Perspectives*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**.
- [3] <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1990/summary/>, The Nobel Foundation, aufgerufen: 09.02.2024.
- [4] <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1990/corey/speech/>, *The Nobel Prize 1990*, Editor Tore Frängsmyr (Nobel Foundation), Stockholm, 1991, Copyright © The Nobel Foundation 1990, aufgerufen: 09.02.2024.
- [5] E. J. Corey, *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 111–133.
- [6] J. J. Berzelius, *Föreläsningar in Djurkemien, Förra Delen (Part 1)*, Carl Delén, **1806**, Stockholm.
- [7] R. S. Solecki, *Science* **1975**, *190*, 880–881.
- [8] J. Lietava, *J. Ethnopharmacol.* **1992**, *35*, 263–266.
- [9] P. Peter, *Bedeutung von Naturstoffen für die Pharmazie, Externe Expertise für das WBGU-Hauptgutachten "Welt im Wandel: Armutsbekämpfung durch Umweltpolitik"*, **2004**, Berlin.
- [10] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215–234.
- [11] D. A. Dias, S. Urban, U. Roessner, *Metabolites* **2012**, *2*, 303–336.
- [12] E. O. von Lippmann, *Beiträge zur Geschichte der Naturwissenschaften und der Technik*, Springer, Berlin, **1923**, 56–136.
- [13] C. D. Leake, *Isis* **1925**, *7*, 14–24.
- [14] C. Priesner, *Ambix* **1986**, *33*, 129–152.
- [15] J. R. Glauber, *Furni Novi Philosophici I*, Frankfurt am Main, **1648–1650**, 66, 77, 99.
- [16] J. R. Glauber, *Furni Novi Philosophici II*, Frankfurt am Main, **1648–1650**, 71, 181.
- [17] L. C. Weygand, *Angew. Chem.* **1925**, *38*, 881–885.
- [18] D. Suhr, *Die Alchemisten*, Springer, Berlin, Heidelberg, **2017**, 195–208.
- [19] C. Wentrup, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 2022.
- [20] O. Walusinski, *Eur. Neurol.* **2019**, *81*, 309–318.
- [21] J. J. Berzelius, *Lehrbuch der Chemie (Wöhler's translation of Lärbok i Kemien)*, Arnoldischen Buchhandlung, Dresden, **1827**, *3*, 136–139.
- [22] C. Graebe, *Geschichte der organischen Chemie, Erster Band*, Springer, Berlin, **2013**, 1–46.
- [23] A. Kekulé, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1857**, *104*, 129–150.
- [24] A. Kekulé, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1858**, *106*, 129–159.
- [25] A. Kekulé, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1866**, *137*, 129–196.
- [26] *Charles Friedel (1832–1899) and James Mason Crafts (1839–1917): The Friedel-Crafts Alkylation and Acylation Reactions*, **2018**, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, A49–A52.
- [27] C. Friedel, J. M. Crafts, *Compt. Rend.* **1877**, *84*, 1450–1454.
- [28] P. Walden, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 133–138.
- [29] R. D. Welham, *J. Soc. Dyers Colour.* **1963**, *79*, 146–152.
- [30] H. Schmidt, *Chem. Unserer Zeit* **1997**, *31*, 121–128.
- [31] M. R. Montinari, S. Minelli, R. de Caterina, *Vasc. Pharmacol.* **2019**, *113*, 1–8.
- [32] W. Friedrich, P. Knipping, M. Laue, *Ann. Phys.* **1913**, *346*, 971–988.
- [33] J. Griffiths, *Anal. Chem.* **2008**, *80*, 5678–5683.

- [34] J. D. Martin, C. C. M. Mody, *A World Scientific encyclopedia of the development and history of material science*, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd, Singapore, Hackensack, NJ, **2020**.
- [35] H. A. Gebbie, G. A. Vanasse, *Nature* **1956**, *178*, 432.
- [36] J. B. McAlpine, S.-N. Chen, A. Kutateladze, J. B. MacMillan, G. Appendino, A. Barison, M. A. Beniddir, M. W. Biavatti, S. Bluml, A. Boufridi, M. S. Butler, R. J. Capon, Y. H. Choi, D. Coppage, P. Crews et al., *Nat. Prod. Rep.* **2019**, *36*, 35–107.
- [37] K. C. Nicolaou, *Proc. R. Soc. A: Math. Phys. Eng.* **2014**, *470*, 20130690.
- [38] C. Friedrich, *Pharm. Unserer Zeit* **2006**, *35*, 392–398.
- [39] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149–2154.
- [40] C. B. Reese, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3851–3868.
- [41] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 133–140.
- [42] G.-J. Cheng, X. Zhang, L. W. Chung, L. Xu, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1706–1725.
- [43] R. A. Holton, C. Somoza, H. B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597–1598.
- [44] R. A. Holton, H. B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599–1600.
- [45] K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, *Nature* **1994**, *367*, 630–634.
- [46] E. M. Suh, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205–11206.
- [47] K. C. Nicolaou, *Chem* **2016**, *1*, 331–334.
- [48] P. Nagorny, N. Sane, B. Fasching, B. Aussevadat, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 975–979.
- [49] L. F. Tietze, H. P. Bell, S. Chandrasekhar, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4128–4160.
- [50] K. Yue, Q. Zhou, R. Bird, L. Zhu, Di Zhang, D. Li, L. Zou, J. Yang, X. Fu, G. P. Georges, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 2167–2171.
- [51] S. E. Reisman, T. J. Maimone, *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 1815–1816.
- [52] M. Peplow, *Nature* **2023**, *618*, 21–24.
- [53] Y. Lin, R. Zhang, Di Wang, T. Cernak, *Science* **2023**, *379*, 453–457.
- [54] G. H. S. Dreiman, M. Bictash, P. V. Fish, L. Griffin, F. Svensson, *SLAS Discov.* **2021**, *26*, 257–262.
- [55] P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4751–4755.
- [56] M. Sorokina, C. Steinbeck, *J. Chem. Inf.* **2020**, *12*, 20.
- [57] F. Ntie-Kang, D. Svozil, *Phys. Sci. Rev.* **2020**, *5*, 1–22.
- [58] K. Rogers, *Biochemistry, cells, and life*, Britannica Educational Pub. in association with Rosen Educational Services, New York, **2011**, 242.
- [59] J. R. Hanson, *Natural Products: The Secondary Metabolites*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2003**, 1–34.
- [60] A. L. Demain, A. Fang, *Adv. Biochem. Engin./Biotechnol.* **2000**, *69*, 1.
- [61] M. Moo-Young, *Comprehensive Biotechnology (Second Edition)*, Academic Press, Burlington, **2011**, 155–167.
- [62] D. W. Christianson, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11570–11648.
- [63] B. M. Abegaz, H. H. Kinfe, *Phys. Sci. Rev.* **2019**, *4*, 7–53.
- [64] M. Nazir, M. Saleem, M. I. Tousif, M. A. Anwar, F. Surup, I. Ali, D. Wang, N. Z. Mamadaliyeva, E. Alshammari, M. L. Ashour, A. M. Ashour, I. Ahmed, Elizbit, I. R. Green, H. Hussain, *Biomol.* **2021**, *11*.
- [65] A. M. Rimando, S. R. Baerson, *ACS Symposium Series, Vol. 955*, American Chemical Society; Distributed by Oxford University Press, Washington, DC, **2007**, 2–14.

- [66] J. A. Chandrasekharan, N. Sharma-Walia, *J. Inflamm. Res.* **2015**, *8*, 181–192.
- [67] T. Vogt, *Mol. Plant* **2010**, *3*, 2–20.
- [68] R. Ilahy, I. Tlili, M. W. Siddiqui, C. Hdidier, M. S. Lenucci, *Front. Plant Sci.* **2019**, *10*, 769.
- [69] Y. Brack, C. Sun, D. Yi, U. T. Bornscheuer, *Chembiochem* **2022**, *23*, e202200062.
- [70] M. L. Falcone Ferreyra, S. P. Rius, P. Casati, *Front. Plant Sci.* **2012**, *3*, 222.
- [71] L. Geske, *Versuche zur Totalsynthese von Strychnin - Totalsynthese phenolischer Naturstoffe aus Orchideengewächsen*, **2023**, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz.
- [72] O. Yu, J. M. Jez, *Plant J.* **2008**, *54*, 750–762.
- [73] M. F. Roberts, M. Wink, *Alkaloids, Biochemistry, Ecology, and Medicinal Applications*, Springer, New York, London, **2011**, 2.
- [74] B. R. Lichman, *Nat. Prod. Rep.* **2021**, *38*, 103–129.
- [75] F. Labanca, J. Ovesnà, L. Milella, *Phytochem. Rev.* **2018**, *17*, 853–871.
- [76] L. Winand, P. Schneider, S. Kruth, N.-J. Greven, W. Hiller, M. Kaiser, J. Pietruszka, M. Nett, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 6563–6567.
- [77] R. S. Nett, W. Lau, E. S. Sattely, *Nature* **2020**, *584*, 148–153.
- [78] B. Hong, D. Grzech, L. Caputi, P. Sonawane, C. E. R. López, M. O. Kamileen, N. J. Hernández Lozada, V. Grabe, S. E. O'Connor, *Nature* **2022**, *607*, 617–622.
- [79] K. L. Kohlen-Johannsen, O. Kayser, *Molecules* **2019**, *24*.
- [80] E. C. Cherney, P. S. Baran, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 391–405.
- [81] C. El Hajj Assaf, C. Zetina-Serrano, N. Tahtah, A. E. Khoury, A. Atoui, I. P. Oswald, O. Puel, S. Lorber, *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*.
- [82] H. D. Mootz, D. Schwarzer, M. A. Marahiel, *Chembiochem* **2002**, *3*, 490.
- [83] M. A. Abdalla, L. J. McGaw, *Molecules* **2018**, *23*.
- [84] J. A. McIntosh, M. S. Donia, E. W. Schmidt, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 537–559.
- [85] L. Xu, H. Huang, W. Wei, Y. Zhong, B. Tang, H. Yuan, L. Zhu, W. Huang, M. Ge, S. Yang, H. Zheng, W. Jiang, D. Chen, G.-P. Zhao, W. Zhao, *BMC Genom.* **2014**, *15*, 363.
- [86] W. Zhang, S. Wang, J. Yang, C. Kang, L. Huang, L. Guo, *Environ. Exp. Bot.* **2022**, *194*, 104703.
- [87] J. F. Villarreal-Chiu, J. P. Quinn, J. W. McGrath, *Front. microbiol.* **2012**, *3*, 19.
- [88] J. S. Simpson, M. J. Garson, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 939–948.
- [89] M. A. Moran, B. P. Durham, *Nat. Rev. Microbiol.* **2019**, *17*, 665–678.
- [90] Z. Liu, M. Li, S. Wang, H. Huang, W. Zhang, *Mar. Drugs* **2022**, *20*.
- [91] K. Seipp, L. Geske, T. Opatz, *Mar. Drugs* **2021**, *19*, 514–592.
- [92] F. E. Koehn, G. T. Carter, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 206–220.
- [93] N. Vierengel, *Synthese funktionalisierter Makrolactone für den Einsatz in der Targetidentifizierung und Aufklärung und Synthese biologisch-aktiver Naturstoffe*, **2022**, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz.
- [94] G. Klebe, *Wirkstoffdesign, Entwurf und Wirkung von Arzneistoffen*, Spektrum Akad. Verl., Heidelberg, **2009**, 9–21.
- [95] D. G. Brown, H. J. Wobst, A. Kapoor, L. A. Kenna, N. Southall, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2022**, *21*, 793–794.
- [96] O. J. Wouters, M. McKee, J. Luyten, *J. Am. Med. Assoc.* **2020**, *323*, 844–853.
- [97] <https://klinischeforschung.novartis.de/patienten/allgemeines-zu-klinischen-studien/entwicklung-von-medikamenten/>, Novartis, aufgerufen: 19.02.2024.
- [98] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, *23*, 3–25.
- [99] E. A. Crane, K. Gademann, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 3948–3970.
- [100] M. Feher, J. M. Schmidt, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, *43*, 218–227.

- [101] A. G. Atanasov, S. B. Zotchev, V. M. Dirsch, C. T. Supuran, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2021**, *20*, 200–216.
- [102] C. A. Kuttruff, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 419–432.
- [103] I. Bakanas, R. F. Lusi, S. Wiesler, J. Hayward Cooke, R. Sarpong, *Nat. Rev. Chem.* **2023**, *7*, 783–799.
- [104] D. J. Abrams, P. A. Provencher, E. J. Sorensen, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8925–8967.
- [105] T. Rogge, N. Kaplaneris, N. Chatani, J. Kim, S. Chang, B. Punji, L. L. Schafer, D. G. Musaev, J. Wencel-Delord, C. A. Roberts, R. Sarpong, Z. E. Wilson, M. A. Brimble, M. J. Johansson, L. Ackermann, *Nat. Rev. Methods Primers* **2021**, *1*.
- [106] Y. Zhang, M. Szostak, *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202104278.
- [107] B. Hong, T. Luo, X. Lei, *ACS Cent. Sci.* **2020**, *6*, 622–635.
- [108] W. Shang, H. Sun, W. Chen, J. Liu, *Green Synth. Catal.* **2023**, *4*, 104–123.
- [109] D. C. Blakemore, L. Castro, I. Churcher, D. C. Rees, A. W. Thomas, D. M. Wilson, A. Wood, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 383–394.
- [110] Y. Tu, *Nat. Med.* **2011**, *17*, 1217–1220.
- [111] *Guidelines for the Treatment of Malaria*, World Health Organization, Geneva, **2015**.
- [112] H. Noedl, Y. Se, K. Schaecher, B. L. Smith, D. Socheat, M. M. Fukuda, *N. Engl. J. Med.* **2008**, *359*, 2619–2620.
- [113] G. H. Posner, P. M. O'Neill, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 397–404.
- [114] R. K. Haynes, B. Fugmann, J. Stetter, K. Rieckmann, H.-D. Heilmann, H.-W. Chan, M.-K. Cheung, W.-L. Lam, H.-N. Wong, S. L. Croft, L. Vivas, L. Rattray, L. Stewart, W. Peters, B. L. Robinson et al., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2082–2088.
- [115] R. Feling, C. Lattemann, R. Göller, A. Burgard, *Chem. Ing. Tech.* **2012**, *84*, 1326.
- [116] K. L. Jackson, J. A. Henderson, A. J. Phillips, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3044–3079.
- [117] Y. Hirata, D. Uemura, *Pure Appl. Chem.* **1986**, *58*, 701–710.
- [118] K. Tachibana, P. J. Scheuer, Y. Tsukitani, H. Kikuchi, D. van Engen, J. Clardy, Y. Gopichand, F. J. Schmitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2469–2471.
- [119] T. D. Aicher, K. R. Buszek, F. G. Fang, C. J. Forsyth, S. H. Jung, Y. Kishi, M. C. Matelich, P. M. Scola, D. M. Spero, S. K. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162–3164.
- [120] M. J. Towle, K. A. Salvato, J. Budrow, B. F. Wels, G. Kuznetsov, K. K. Aalfs, S. Welsh, W. Zheng, B. M. Seletsky, M. H. Palme, G. J. Habgood, L. A. Singer, L. V. Dipietro, Y. Wang, J. J. Chen et al., *Cancer Res.* **2001**, *61*, 1013–1021.
- [121] W. Zheng, B. M. Seletsky, M. H. Palme, P. J. Lydon, L. A. Singer, C. E. Chase, C. A. Lemelin, Y. Shen, H. Davis, L. Tremblay, M. J. Towle, K. A. Salvato, B. F. Wels, K. K. Aalfs, Y. Kishi et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5551–5554.
- [122] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/201532s000_halaven_TOC.cfm, Halaven (eribulin mesylate) Injection Company: Eisai Incorporated Application No.: 201532 Approval Date: 11/15/2010, U.S. FOOD & DRUG Administration, aufgerufen: 21.02.2024.
- [123] E. Pean, S. Klaar, E. G. Berglund, T. Salmonson, J. Borregaard, K. F. Hofland, J. Ersbøll, E. Abadie, R. Giuliani, F. Pignatti, *Clin. Cancer Res.* **2012**, *18*, 4491–4497.
- [124] K. C. Nicolaou, S. Pan, Y. Shelke, D. Das, Q. Ye, Y. Lu, S. Sau, R. Bao, S. Rigol, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 9267–9276.
- [125] K. C. Nicolaou, S. Pan, Y. Shelke, S. Rigol, R. Bao, D. Das, Q. Ye, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2022**, *119*, 1–9.
- [126] C. B. Cui, H. Kakeya, H. Osada, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 832–835.

- [127] P. Schöffski, M. Lahmar, A. Lucarelli, R. G. Maki, *Future Oncol.* **2023**, *19*, 621–629.
- [128] P. Schoeffski, P. Lorusso, N. Yamamoto, I. Lugowska, V. Moreno Garcia, U. Lauer, C. Hu, G. Jayadeva, M. Lahmar, M. Gounder, *Ann. Oncol.* **2023**, *34*, S472–S473.
- [129] <https://www.boehringer-ingenheim.com/science-innovation/human-health-innovation/science-stories/targeting-mdm2-p53-cancer-story>, Boehringer Ingelheim, aufgerufen: 21.02.2024.
- [130] Dechema Biotechnologie, *35. Irseer Naturstofftage Aktuelle Entwicklungen in der Naturstoff-Forschung*, **2023**.
- [131] C. Weber, *Synthese entzündungshemmender Makrolactone des Oxacyclododecindion-Typs*, **2019**, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz.
- [132] G. M. Cragg, D. J. Newman, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 52–60.
- [133] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022–1037.
- [134] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461–477.
- [135] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311–335.
- [136] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629–661.
- [137] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770–803.
- [138] S. K. Sartori, M. A. N. Diaz, G. Diaz-Muñoz, *Tetrahedron* **2021**, *84*, 132001.
- [139] P. P. K. Zin, G. J. Williams, S. Ekins, *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 6284.
- [140] A. Parenty, X. Moreau, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911–939.
- [141] J. Xu, C. Jiang, Z. Zhang, W. Ma, Y. Guo, *Acta Pharmacol. Sin.* **2014**, *35*, 316–330.
- [142] W. Shen, H. Mao, Q. Huang, J. Dong, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 747–777.
- [143] Y. Xu, P. Espinosa-Artiles, V. Schubert, Y. Xu, W. Zhang, M. Lin, A. A. L. Gunatilaka, R. Süßmuth, I. Molnár, *Appl. Environ. Microbiol.* **2013**, *79*, 2038–2047.
- [144] F. Qin, Y. Li, R. Lin, X. Zhang, Z. Mao, J. Ling, Y. Yang, X. Zhuang, S. Du, X. Cheng, B. Xie, *J. Agric. Food Chem.* **2019**, *67*, 7266–7273.
- [145] Y. Xu, T. Zhou, S. Zhang, P. Espinosa-Artiles, L. Wang, W. Zhang, M. Lin, A. A. L. Gunatilaka, J. Zhan, I. Molnár, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2014**, *111*, 12354–12359.
- [146] H. Zhou, K. Qiao, Z. Gao, J. C. Vederas, Y. Tang, *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 41412–41421.
- [147] Y.-H. Chooi, Y. Tang, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9933–9953.
- [148] N. Winssinger, S. Barluenga, *Chem. Comm.* **2007**, 22–36.
- [149] Y. Xu, T. Zhou, S. Zhang, L.-J. Xuan, J. Zhan, I. Molnár, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10783–10791.
- [150] S. Bang, S. H. Shim, *Arch. Pharm. Res.* **2020**, *43*, 1093–1113.
- [151] S. Kuttikrishnan, K. S. Prabhu, A. H. Al Sharie, Y. O. Al Zu'bi, F. Q. Alali, N. H. Oberlies, A. Ahmad, T. El-Elimat, S. Uddin, *Drug Discov. Today* **2022**, *27*, 547–557.
- [152] S. Sultan, L. Sun, J. W. Blunt, A. L. Cole, M. H. Munro, K. Ramasamy, J.-F. F. Weber, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 453–455.
- [153] P. Delmotte, J. Delmotte-Plaque, *Nature* **1953**, *171*, 344.
- [154] O. C. Musgrave, *J. Chem. Soc.* **1956**, 4301–4305.
- [155] K. Hanasaki, T. Kamigaito, **2000**, JP2000287697.
- [156] W. Ebrahim, A. H. Aly, V. Wray, P. Proksch, A. Debbab, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6611–6614.
- [157] K.-K. Li, Y.-J. Lu, X.-H. Song, Z.-G. She, X.-W. Wu, L.-K. An, C.-X. Ye, Y.-C. Lin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3326–3328.
- [158] R. A. Edrada, M. Heubes, G. Brauers, V. Wray, A. Berg, U. Grafe, M. Wohlfarth, J. Muhlbacher, K. Schaumann, S. Sudarsono, G. Bringmann, P. Proksch, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1598–1604.

- [159] M. Isaka, A. Yangchum, S. Intamas, K. Kocharin, E. G. Jones, P. Kongsaree, S. Prabpai, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4396–4403.
- [160] A. Świzdor, A. Panek, P. Ostrowska, *Microb. Cell Fact.* **2018**, *17*, 100.
- [161] J. Tauber, M. Rohr, T. Walter, D. Schollmeyer, K. Rahn-Hotze, G. Erkel, T. Opatz, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3695–3698.
- [162] H. Raistrick, F. H. Rice, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1971**, *18*, 3069–3070.
- [163] R. Schor, R. Cox, *Nat. Prod. Rep.* **2018**, *35*, 230–256.
- [164] A. J. Birch, O. C. Musgrave, R. W. Rickards, H. Smith, *J. Chem. Soc.* **1959**, 3146.
- [165] H. D. Munro, O. C. Musgrave, R. Templeton, *J. Chem. Soc. C* **1967**, *0*, 947–948.
- [166] X. Ye, K. Anjum, T. Song, W. Wang, S. Yu, H. Huang, X.-Y. Lian, Z. Zhang, *Nat. Prod. Res.* **2016**, *30*, 1156–1161.
- [167] Y.-H. Wu, Z.-H. Zhang, Y. Zhong, J.-J. Huang, X.-X. Li, J.-Y. Jiang, Y.-Y. Deng, L.-H. Zhang, F. He, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 40015–40019.
- [168] R.-Y. Huo, J.-X. Zhang, J. Jia, H.-K. Bi, L. Liu, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2023**, *25*, 610–616.
- [169] Y. Chunxue, X. Zixuan, X. Zhipeng, T. Xiyang, D. Wenjuan, W. Jihua, T. Danmei, W. Bin, T. Jinshan, *Chin. J. Nat. Medicines* **2023**, *22*, 1–12.
- [170] Y.-R. Wang, Y.-L. Dong, X.-M. Li, X.-S. Shi, H.-L. Li, L.-H. Meng, R. Xu, B.-G. Wang, *Phytochem.* **2024**, *220*, 114000.
- [171] S. Lai, Y. Shizuri, S. Yamamura, K. Kawai, Y. Terada, H. Furukawa, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2241–2244.
- [172] A. H. Aly, A. Debbab, C. Clements, R. Edrada-Ebel, B. Orlikova, M. Diederich, V. Wray, W. Lin, P. Proksch, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 414–421.
- [173] J. Zhan, A. A. L. Gunatilaka, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1271–1273.
- [174] B. Bicalho, R. A. C. Gonçalves, A. P. M. Zibordi, G. P. Manfio, A. J. Marsaioli, *Z. Naturforsch. C* **2003**, *58*, 746–751.
- [175] D. J. Robeson, G. A. Strobel, *Z. Naturforsch. C* **1981**, *36*, 1081–1083.
- [176] C. G. Kumar, P. Mongolla, P. Sujitha, J. Joseph, K. S. Babu, G. Suresh, K. V. S. Ramakrishna, U. Purushotham, G. N. Sastry, A. Kamal, *SpringerPlus* **2013**, *2*, 122.
- [177] J. He, E. M. K. Wijeratne, B. P. Bashyal, J. Zhan, C. J. Seliga, M. X. Liu, E. E. Pierson, L. S. Pierson, H. D. VanEtten, A. A. L. Gunatilaka, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1985–1991.
- [178] A. Kobayashi, T. Hino, S. Yata, T. J. Itoh, H. Sato, K. Kawazu, *Agric. Biol. Chem.* **1988**, *52*, 3119–3123.
- [179] F. Almassi, E. L. Ghisalberti, B. W. Skelton, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1193.
- [180] E. L. Ghisalberti, C. Y. Rowland, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 2175–2177.
- [181] S. Santagata, Y. Xu, E. M. K. Wijeratne, R. Kontnik, C. Rooney, C. C. Perley, H. Kwon, J. Clardy, S. Kesari, L. Whitesell, S. Lindquist, A. A. L. Gunatilaka, *ACS Chem. Biol.* **2012**, *7*, 340–349.
- [182] Q. Zhao, Y. Bi, J. Zhong, X. Li, J. Guo, Y.-X. Liu, L.-R. Pan, Y. Tan, Z.-S. Deng, X.-J. Yu, *Acta Pharmacol. Sin.* **2021**, *42*, 791–800.
- [183] Y. Yao, M. Hausding, G. Erkel, T. Anke, U. Förstermann, H. Kleinert, *Mol. Pharmacol.* **2003**, *63*, 383–391.
- [184] N. Schmidt, A. Pautz, J. Art, P. Rauschkolb, M. Jung, G. Erkel, M. B. Goldring, H. Kleinert, *Biochem. Pharmacol.* **2010**, *79*, 722–732.
- [185] 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.
- [186] J. Dong, L. Zhao, Le Cai, H. Fang, X. Chen, Z. Ding, *J. Biosci. Bioeng.* **2014**, *118*, 396–399.

- [187] G. Erkel, H. Belahmer, A. Serwe, T. Anke, H. Kunz, H. Kolshorn, J. Liermann, T. Opatz, *J. Antibiot* **2008**, *61*, 285–290.
- [188] J. Richter, L. P. Sandjo, J. C. Liermann, T. Opatz, G. Erkel, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 556–563.
- [189] P.-C. Lin, Y.-Z. Wu, T.-W. Bao, Y.-N. Wang, X.-Y. Shang, S. Lin, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2018**, *20*, 1093–1100.
- [190] J. Tauber, M. Rohr, T. Walter, G. Erkel, T. Opatz, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7813–7821.
- [191] X. Liu, H. Nie, L. Yao, R. Jiang, W. Chen, *RSC Adv.* **2020**, *10*, 16882–16885.
- [192] A. M. Kiefer, *Omics-basierte Untersuchungen zum Wirkmechanismus des makrozyklischen Lactons Oxacyclododecindion*, **2023**, *Dissertation*, Rheinland-Pfälzische Technische Universität Kaiserslautern-Landau, Kaiserslautern.
- [193] G. Karpathiou, A. Papoudou-Bai, E. Ferrand, J. M. Dumollard, M. Peoc'h, *Pathol. Res. Pract.* **2021**, *223*, 153477.
- [194] K. Rudolph, A. Serwe, G. Erkel, *Cytokine* **2013**, *61*, 285–296.
- [195] C. Weber, N. Vierengel, T. Walter, T. Behrendt, T. Lucas, G. Erkel, T. Opatz, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 5906–5917.
- [196] J. Henke, G. Erkel, C. Brochhausen, H. Kleinert, A. Schwarting, J. Menke, A. Pautz, *Kidney Int.* **2014**, *86*, 780–789.
- [197] P. M. Baker, B. W. Bycroft, J. C. Roberts, *J. Chem. Soc. C* **1967**, *0*, 1913–1915.
- [198] H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 3039–3044.
- [199] F. Bracher, B. Schulte, *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *7*, 65–68.
- [200] F. Bracher, B. Schulte, *Liebigs Ann./Recl.* **1997**, *1997*, 1979–1982.
- [201] Q. Liang, Y. Sun, B. Yu, X. She, X. Pan, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9846–9849.
- [202] T. Takahashi, H. Ikeda, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3885–3888.
- [203] D. de Joarder, M. P. Jennings, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 3303–3313.
- [204] Sheng Lai, Xiang Gao, Yoshikazu Shizuri, Shosuke Yamamura, *Chin. Chem. Lett.* **1994**, *5*, 481–484.
- [205] R. A. Kasar, R. A. Khan, V. H. Deshpande, N. R. Ayyangar, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1599–1600.
- [206] K. Rajesh, V. Suresh, J. J. P. Selvam, D. C. Babu, Y. Venkateswarlu, *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 147–152.
- [207] J. S. Yadav, C. D. Vani, N. Bhasker, B. V. S. Reddy, *Arkivoc* **2014**, *2014*, 291–300.
- [208] S. Banoth, U. M. Choudhury, K. Marumudi, A. C. Kunwar, D. K. Mohapatra, *Synlett* **2021**, *32*, 685–688.
- [209] G. Bringmann, G. Lang, M. Michel, M. Heubes, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2829–2831.
- [210] T. Miyagi, S. Kuwahara, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2007**, *71*, 1592–1594.
- [211] S. Elzner, D. Schmidt, D. Schollmeyer, G. Erkel, T. Anke, H. Kleinert, U. Förstermann, H. Kunz, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 924–939.
- [212] D. Mohapatra, H. Rahaman, R. Pal, M. Gurjar, *Synlett* **2008**, *2008*, 1801–1804.
- [213] P. Persich, J. Llaveria, R. Lhermet, T. de Haro, R. Stade, A. Kondoh, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13047–13058.
- [214] S. R. Allu, S. Banne, J. Jiang, N. Qi, J. Guo, Y. He, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7227–7237.
- [215] I. Cheng-Sánchez, F. Sarabia, *Synthesis* **2018**, *50*, 3749–3786.
- [216] A. Ramani, B. Desai, M. Patel, T. Naveen, *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*.
- [217] A. Fürstner, A.-S. Castanet, K. Radkowski, C. W. Lehmann, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1521–1528.

- [218] S. Munawar, A. F. Zahoor, S. M. Hussain, S. Ahmad, A. Mansha, B. Parveen, K. G. Ali, A. Irfan, *Heliyon* **2024**, *10*, e23416.
- [219] S. Majhi, *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 4178–4206.
- [220] S. Munawar, A. F. Zahoor, S. Ali, S. Javed, M. Irfan, A. Irfan, K. Kotwica-Mojzych, M. Mojzych, *Molecules* **2022**, *27*.
- [221] A. Parenty, X. Moreau, G. Niel, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, PR1-40.
- [222] S. Elzner, *(S)-(-)-Curvularin als Leitstruktur für die Synthese neuartiger antiinflammatorischer Wirkstoffe*, **2005**, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz.
- [223] H. H. Wasserman, R. J. Gambale, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4849–4852.
- [224] A. J. Birch, N. S. Mani, G. S. R. S. Rao, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1990**, 1423.
- [225] T. Yoshino, F. Ng, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14185–14191.
- [226] in *The IUPAC Compendium of Chemical Terminology (Gold Book)* (Ed.: V. Gold), International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), Research Triangle Park, NC, **2019**.
- [227] in *The IUPAC Compendium of Chemical Terminology (Gold Book)* (Ed.: V. Gold), International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), Research Triangle Park, NC, **2019**.
- [228] K. B. Wiberg, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 312–322.
- [229] J. Tauber, *Synthese von antiinflammatorischen Makrolactonen des Oxacyclododecindion-Typs und deren biologische Evaluierung*, **2015**, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz.
- [230] C. Ehrlich, *Strategien zur Totalsynthese von Oxacyclododecindion*, **2011**, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz.
- [231] E. A. Couladouros, A. P. Mihou, E. A. Bouzas, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 977–980.
- [232] J. Tauber, K. Rudolph, M. Rohr, G. Erkel, T. Opatz, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 3587–3608.
- [233] M. C. White, J. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13988–14009.
- [234] J. Cramer, C. P. Sager, B. Ernst, *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 8915–8930.
- [235] S.-H. Chen, V. Farina in *ACS Symposium Series, Vol. 955* (Eds.: A. M. Rimando, S. R. Baerson), American Chemical Society; Distributed by Oxford University Press, Washington, DC, **2007**, 247–261.
- [236] J. M. Weber, J. O. Leung, S. J. Swanson, K. B. Idler, J. B. McAlpine, *Science* **1991**, *252*, 114–117.
- [237] R. A. Zambias, M. L. Hammond, J. V. Heck, K. Bartizal, C. Trainor, G. Abruzzo, D. M. Schmatz, K. M. Nollstadt, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2843–2855.
- [238] L. Xu, H. Liu, A. Hong, R. Vivian, B. P. Murray, C. Callebaut, Y.-C. Choi, M. S. Lee, J. Chau, L. K. Tsai, K. M. Stray, R. G. Strickley, J. Wang, L. Tong, S. Swaminathan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 995–999.
- [239] N. M. Davies, *Clin. Pharmacokinet.* **1998**, *34*, 101–154.
- [240] Z. Zeng, A. Feceu, N. Sivendran, L. J. Gooßen, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 2678–2722.
- [241] D. B. Denney, N. Sherman, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3760–3761.
- [242] A. Sharma, G. Gupta, T. Ahmad, S. Mansoor, B. Kaur, *Food Rev. Int.* **2021**, *37*, 121–154.
- [243] M. T. Reetz, *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 2449–2459.
- [244] H. J. H. Fenton, *J. Chem. Soc., Trans.* **1894**, *65*, 899–910.
- [245] R. Mello, M. Fiorentino, C. Fusco, R. Curci, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6749–6757.
- [246] J. T. Groves, W. J. Kruper, R. C. Haushalter, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6375–6377.
- [247] J. P. Collman, H. Tanaka, R. T. Hembre, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3689–3690.
- [248] J. T. Groves, T. E. Nemo, R. S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1032–1033.

- [249] J. T. Groves, T. E. Nemo, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6243–6248.
- [250] L.-N. Ji, M. Liu, A.-K. Hsieh, T. Hor, *J. Mol. Catal.* **1991**, *70*, 247–257.
- [251] L. V. Desai, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9542–9543.
- [252] R. Giri, J. Liang, J.-G. Lei, J.-J. Li, D.-H. Wang, X. Chen, I. C. Naggar, C. Guo, B. M. Foxman, J.-Q. Yu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7420–7424.
- [253] B. R. Cook, T. J. Reinert, K. S. Suslick, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7281–7286.
- [254] J. T. Groves, R. Neumann, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3891–3893.
- [255] M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2007**, *318*, 783–787.
- [256] O. Y. Lyakin, A. M. Zima, D. G. Samsonenko, K. P. Bryliakov, E. P. Talsi, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2702–2707.
- [257] R. Fan, J. Serrano-Plana, W. N. Oloo, A. Draksharapu, E. Delgado-Pinar, A. Company, V. Martin-Diaconescu, M. Borrell, J. Lloret-Fillol, E. García-España, Y. Guo, E. L. Bominaar, L. Que, M. Costas, E. Münck, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3916–3928.
- [258] M. A. Bigi, S. A. Reed, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9721–9726.
- [259] R. K. Chambers, J. Zhao, C. P. Delaney, M. C. White, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 417–423.
- [260] P. E. Gormisky, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14052–14055.
- [261] J. Zhao, T. Nanjo, E. C. de Lucca, M. C. White, *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 213–221.
- [262] A. M. Adams, J. Du Bois, H. A. Malik, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6066–6069.
- [263] J. B. C. Mack, J. D. Gipson, J. Du Bois, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9503–9506.
- [264] E. McNeill, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10202–10204.
- [265] C. J. Pierce, M. K. Hilinski, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6504–6507.
- [266] Y. Kawamata, M. Yan, Z. Liu, D.-H. Bao, J. Chen, J. T. Starr, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7448–7451.
- [267] G. Laudadio, S. Govaerts, Y. Wang, D. Ravelli, H. F. Koolman, M. Fagnoni, S. W. Djuric, T. Noël, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 4078–4082.
- [268] G.-X. Li, C. A. Morales-Rivera, F. Gao, Y. Wang, G. He, P. Liu, G. Chen, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 7180–7185.
- [269] V. C. S. Santana, M. C. V. Fernandes, I. Cappuccelli, A. C. G. Richieri, E. C. de Lucca Jr, *Synthesis* **2022**, *54*, 5337–5359.
- [270] H. Junrong, Y. Min, D. Chuan, Z. Yajun, F. Huilong, Z. Lizhi, Y. Feng, L. Zigang, *Front. Chem.* **2021**, *9*, 737530.
- [271] C. Etling, G. Tedesco, A. Di Marco, M. Kalesse, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 7021–7029.
- [272] L. A. Wein, K. Wurst, P. Angyal, L. Weisheit, T. Magauer, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 19589–19593.
- [273] S. Kawamura, H. Chu, J. Felding, P. S. Baran, *Nature* **2016**, *532*, 90–93.
- [274] G. Sennari, K. E. Gardner, S. Wiesler, M. Haider, A. Eggert, R. Sarpong, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 19173–19185.
- [275] M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2010**, *327*, 566–571.
- [276] L. Li, Y. Yao, N. Fu, *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26*.
- [277] H. Chen, Y. A. Liu, X. Liao, *Synthesis* **2021**, *53*, 1–29.
- [278] T. Asaba, Y. Katoh, D. Urabe, M. Inoue, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 14457–14461.
- [279] H. Ito, S. Takeguchi, T. Kawagishi, K. Iguchi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4883–4885.
- [280] Y.-P. Zou, Z.-L. Lai, M.-W. Zhang, J. Peng, S. Ning, C.-C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 10998–11004.
- [281] A. Breder, G. M. Chinigo, A. W. Waltman, E. M. Carreira, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12405–12416.

- [282] W. Theilacker, W. Schmid, *Eur. J. Org. Chem.* **1950**, 570, 15–33.
- [283] J. R. Rachele, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2898.
- [284] B. W. Bycroft, J. C. Roberts, K. D. Kopple, R. A. Thursack, C. Eden, H. Feilchenfeld, J. R. Jones, W. A. Waters, J. M. Squire, K. N. Ayad, E. B. McCall, A. J. Neale, L. M. Jackman, I. R. Beattie, G. McQuillan et al., *J. Chem. Soc.* **1962**, 2063–2084.
- [285] Y. Shi, K. E. Roth, S. D. Ramgren, S. A. Blum, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 18022–18023.
- [286] T. R. Hoyer, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nat. Protoc.* **2007**, 2, 2451–2458.
- [287] A. E. Nugroho, H. Morita, *J. Nat. Med.* **2014**, 68, 1–10.
- [288] P. Kuntiyong, T. H. Lee, C. L. Kranemann, J. D. White, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 7884–7899.
- [289] C. Pierry, D. Cahard, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 2378–2386.
- [290] C. Hermann, G. C. G. Pais, A. Geyer, S. M. Kühnert, M. E. Maier, *Tetrahedron* **2000**, 56, 8461–8471.
- [291] K. Liu, H. Kim, P. Ghosh, N. G. Akhmedov, L. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14968–14971.
- [292] F. Sarabia, F. Martín-Gálvez, M. García-Castro, S. Chammaa, A. Sánchez-Ruiz, J. F. Tejón-Blanco, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8979–8986.
- [293] J.-F. Brazeau, P. Mochirian, M. Prévost, Y. Guindon, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 64–74.
- [294] <https://www.sigmaaldrich.com/DE/de/product/aldrich/458775>, Merck, aufgerufen: 12.03.2024.
- [295] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127–2129.
- [296] B. Long, S. Tang, L. Chen, S. Qu, B. Chen, J. Liu, A. R. Maguire, Z. Wang, Y. Liu, H. Zhang, Z. Xu, T. Ye, *Chem. Comm.* **2013**, 49, 2977–2979.
- [297] A. B. Sanford, T. A. Thane, T. M. McGinnis, P.-P. Chen, X. Hong, E. R. Jarvo, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 5017–5023.
- [298] A. Düfert, *Organische Synthesemethoden, Grundlagen, Mechanismen und Anwendungen*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2023**, 42–57.
- [299] H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 153–161.
- [300] H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, E. Shefter, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5065–5067.
- [301] D. J. Cram, F. A. A. Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5828–5835.
- [302] M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 2199–2204.
- [303] Nguyễn Trong Anh, Odile Eisenstein, *Nouv. J. Chim.* **1977**, 1, 61.
- [304] Nguyễn Trong Anh, O. Eisenstein, J. M. Lefour, M. E. Tran Huu Dau, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6146–6147.
- [305] D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, M. G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4322–4343.
- [306] D. A. Evans, B. D. Allison, M. G. Yang, C. E. Masse, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10840–10852.
- [307] J. García-Fortanet, J. Murga, M. Carda, J. A. Marco, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2695–2698.
- [308] G. J. McGarvey, J. M. Williams, R. N. Hiner, Y. Matsubara, T. Oh, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4943–4952.
- [309] R. Olsson, U. Berg, T. Frejd, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3935–3954.
- [310] D. A. Evans, D. L. Rieger, J. R. Gage, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7099–7100.
- [311] P. Radha Krishna, T. J. Rao, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3130–3132.
- [312] A. T. Bockus, K. W. Lexa, C. R. Pye, A. S. Kalgutkar, J. W. Gardner, K. C. R. Hund, W. M. Hewitt, J. A. Schwochert, E. Glassey, D. A. Price, A. M. Mathiowetz, S. Liras, M. P. Jacobson, R. S. Lokey, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 4581–4589.

- [313] in *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (Eds.: P. G. M. Wuts, T. W. Greene), Wiley, Hoboken, New Jersey, **2014**, 472–553.
- [314] S. Fletcher, P. T. Gunning, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4817–4819.
- [315] T. Bruhn, A. Schaumlöffel, Y. Hemberger, G. Bringmann, *Chirality* **2013**, *25*, 243–249.
- [316] D. A. Evans, E. Vogel, J. V. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120–6123.
- [317] M. A. Walker, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747–5750.
- [318] H. Danda, M. M. Hansen, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 173–181.
- [319] B. C. Raimundo, C. H. Heathcock, *Synlett* **1995**, *1995*, 1213–1214.
- [320] K. Suenaga, S. Miya, T. Kuroda, T. Handa, K. Kanematsu, A. Sakakura, H. Kigoshi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5383–5386.
- [321] P. Boissarie, G. Bélanger, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3739–3742.
- [322] J. R. P. Cetusic, F. R. Green, P. R. Graupner, M. P. Oliver, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1307–1310.
- [323] Y. Liang, L. Wang, R. Zhu, L. Deng, Y. Yang, J. Quan, J. Chen, Z. Yang, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2387–2393.
- [324] A. Garg, C. Khosla, D. E. Cane, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16324–16327.
- [325] D. A. Evans, J. T. Starr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13531–13540.
- [326] A. Gille, M. Hiersemann, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5258–5261.
- [327] M. Masaki, T. Kitahara, H. Kurita, M. Ohta, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4508–4509.
- [328] R. H. Beddoe, K. G. Andrews, V. Magné, J. D. Cuthbertson, J. Saska, A. L. Shannon-Little, S. E. Shanahan, H. F. Sneddon, R. M. Denton, *Science* **2019**, *365*, 910–914.
- [329] K. C. K. Swamy, N. N. B. Kumar, E. Balaraman, K. V. P. P. Kumar, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551–2651.
- [330] H. Takamura, Y. Kadonaga, I. Kadota, D. Uemura, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7569–7576.
- [331] A. A. Ibrahim, D. Nalla, M. van Raaphorst, N. J. Kerrigan, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2942–2945.
- [332] C. Herb, M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8129–8135.
- [333] M. Kretschmer, D. Menche, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 382–385.
- [334] M. Mohammad, V. Chintalapudi, J. M. Carney, S. J. Mansfield, P. Sanderson, K. E. Christensen, E. A. Anderson, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 18177–18181.
- [335] M. E. Jung, P. Koch, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6051–6054.
- [336] T. Nakata, Y. Tani, M. Hatozaki, T. Oishi, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 1411–1415.
- [337] I. Gama, *Synlett* **2012**, *23*, 642–643.
- [338] M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870–2871.
- [339] G. Huang, S. Schramm, J. Heilmann, D. Biedermann, V. Křen, M. Decker, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 662–669.
- [340] J. D. White, J. D. Hansen, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1963–1977.
- [341] J. Gong, H. Chen, X.-Y. Liu, Z.-X. Wang, W. Nie, Y. Qin, *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 12183.
- [342] J. Donges, A. Frank, D. Schollmeyer, U. Nubbemeyer, *Synthesis* **2024**, *56*, 445–454.
- [343] D. E. Ward, C. K. Rhee, W. M. Zoghaib, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 517–520.
- [344] V. Sinka, D. A. Cruz, V. S. Martín, J. I. Padrón, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 5271–5275.
- [345] S. Park, D. Kim, W. Yang, S. Han, *Synlett* **2024**, *35*, 593–597.
- [346] A. B. Smith, I. G. Safonov, R. M. Corbett, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11102–11113.
- [347] C. Ahn, R. Correia, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1751–1753.
- [348] C. Ahn, R. Correia, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1176.
- [349] H. Greve, P. J. Schupp, E. Eguereva, S. Kehraus, G. Kelter, A. Maier, H.-H. Fiebig, G. M. König, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 5085–5092.

- [350] L.-H. Meng, X.-M. Li, C.-T. Lv, C.-S. Li, G.-M. Xu, C.-G. Huang, B.-G. Wang, *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 2145–2149.
- [351] D. Villarón, S. J. Wezenberg, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 13192–13202.
- [352] S. E. Braslavsky, K. N. Houk, *IUPAC Standards Online*, De Gruyter, **2016**.
- [353] <https://www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/virttxtjml/photchem.htm>, William Reusch, 2013, aufgerufen: 29.03.2024.
- [354] <https://chemiedidaktik.uni-wuppertal.de/fileadmin/Chemie/chemiemitlicht/files/presentations/workshops/workshop-photo-mol.pdf>, *Workshop: Photonen und Moleküle*, Michael W. Tausch, aufgerufen: 29.03.2024.
- [355] D. Dattler, G. Fuks, J. Heiser, E. Moulin, A. Perrot, X. Yao, N. Giuseppone, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 310–433.
- [356] O. Fitzmaurice, M. Bartkowski, S. Giordani, *Front. Chem.* **2022**, *10*, 859450.
- [357] S. Pal, F. Lucarini, A. Ruggi, A. F. M. Kilbinger, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3181–3185.
- [358] Y. Matsuda, M. Kato, T. Kawaguchi, T. Koyama, Y. Saikawa, M. Nakata, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1154–1168.
- [359] J. E. Sheppeck, W. Liu, A. R. Chamberlin, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 387–398.
- [360] X.-D. Yue, L. Chen, W.-D. Z. Li, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5505–5512.
- [361] P. Sundararaman, W. Herz, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 806–813.
- [362] K. Seipp, J. Groß, A. M. Kiefer, G. Erkel, T. Opatz, *J. Nat. Prod.* **2023**, *86*, 924–938.
- [363] K. Seipp, C. Kammler, N. Rossdam, P. Eckhardt, A. Kiefer, G. Erkel, T. Opatz, *Total Synthesis, Structural Reassignment, and Biological Evaluation of the Anti-Inflammatory Macrolactone 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindione (preprint)*, **2024**, 10.26434/chemrxiv-2024-vzmbx.
- [364] <https://www.bldpharm.com/products/1121-72-8.html?BD=BD644678>, BLDpharm, aufgerufen: 07.06.2022.
- [365] H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 293–294.
- [366] J. S. Clark, G. Yang, A. P. Osnowski, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1460–1463.
- [367] K. Micoine, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14064–14066.
- [368] M. Jacolot, M. Jean, N. Levoine, P. van de Weghe, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 58–61.
- [369] F. Kleinbeck, G. J. Fettes, L. D. Fader, E. M. Carreira, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3598–3610.
- [370] B. A. Baker, Z. V. Bosković, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 289–292.
- [371] Y. Qi, Y. Teng, L. Zhou, Y. Qian, **2020**, CN111574349A.
- [372] L. E. Overman, C. Fukaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1454–1456.
- [373] H. Sajiki, T. Ikawa, K. Hattori, K. Hirota, *Chem. Comm.* **2003**, 654–655.
- [374] A. Korostylev, V. Andrushko, N. Andrushko, V. I. Tararov, G. König, A. Börner, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 840–846.
- [375] E. C. Gautier, A. E. Graham, A. McKillop, S. P. Standen, R. J. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1881–1884.
- [376] V. Dantignana, M. Milan, O. Cussó, A. Company, M. Bietti, M. Costas, *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 1350–1358.
- [377] C. Pérollier, C. Pergrale-Mejean, A. B. Sorokin, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 1400.
- [378] G. K. Dewkar, T. M. Shaikh, S. Pardhy, S. S. Kulkarni, A. Sudalai, *Chem. Inform.* **2005**, *36*.
- [379] G. Lente, J. H. Espenson, *New J. Chem.* **2004**, *28*, 847.
- [380] M. Drhova, S. Hejda, J. Kristal, P. Kluson, *Procedia Eng.* **2012**, *42*, 1365–1372.
- [381] G. Vault, D. Grée, S. Das, J. S. Yadav, R. Grée, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 1233–1241.

- [382] O. Fónagy, E. Szabó-Bárdos, O. Horváth, *J. Photochem. Photobiol., A* **2021**, *407*, 113057.
- [383] J. A. Valderrama, C. Zamorano, M. F. González, E. Prina, A. Fournet, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *13*, 4153–4159.
- [384] T. H. El-Assaad, J. Zhu, A. Sebastian, D. V. McGrath, I. Neogi, K. N. Parida, *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 5675–5725.
- [385] C. Chardin, J. Rouden, S. Livi, J. Baudoux, *Green Chem.* **2017**, *19*, 5054–5059.
- [386] J. M. Paolillo, A. D. Duke, E. S. Gogarnoiu, D. E. Wise, M. Parasram, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 2794–2799.
- [387] J. C. Gilbert, T. A. Kelly, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 449–450.
- [388] G. Kondaiah, L. A. Reddy, K. S. Babu, V. M. Gurav, K. G. Hüge, R. Bandichhor, P. P. Reddy, A. Bhattacharya, R. V. Anand, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 106–109.
- [389] M. Hiersemann, U. Nubbemeyer, *The Claisen Rearrangement, Methods and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, 397–430.
- [390] C.-Y. Yick, H. N. Wong, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6935–6940.
- [391] S. M. Caplan, P. E. Floreancig, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 15866–15870.
- [392] M. J. Galligan, R. Akula, H. Ibrahim, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 600–603.
- [393] D. B. G. Williams, A. Cullen, A. Fourie, H. Henning, M. Lawton, W. Mommsen, P. Nangu, J. Parker, A. Renison, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1919.
- [394] P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2005**, 120–133.
- [395] X. Lei, R. P. Johnson, J. A. Porco, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3913–3917.
- [396] N. D. Smith, A. M. Wohlrab, M. Goodman, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 255–258.
- [397] H. Kunz, J. März, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1988**, *27*, 1375–1377.
- [398] J. Xiang, M. Shang, Y. Kawamata, H. Lundberg, S. H. Reisberg, M. Chen, P. Mykhailiuk, G. Beutner, M. R. Collins, A. Davies, M. Del Bel, G. M. Gallego, J. E. Spangler, J. Starr, S. Yang et al., *Nature* **2019**, *573*, 398–402.
- [399] S. N. Khan, M. K. Zaman, R. Li, Z. Sun, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5019–5026.
- [400] H.-T. Song, W. Ding, Q.-Q. Zhou, J. Liu, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7250–7255.
- [401] Y. Tabana, D. Babu, R. Fahlman, A. G. Siraki, K. Barakat, *BMC Biotechnol.* **2023**, *23*, 44.
- [402] Z. Shangquan, *J. Phys.: Conf. Ser.* **2021**, *1893*, 12013.
- [403] A. Rasul, A. Riaz, I. Sarfraz, S. G. Khan, G. Hussain, R. Zara, A. Sadiqa, G. Bushra, S. Riaz, M. J. Iqbal, M. Hassan, K. Khorsandi in *Computer-Aided Drug Discovery and Design* (Eds.: Scotti, C. L. Bellera), Springer, Heidelberg, **2022**, 41–59.
- [404] J. R. Falck, J.-Y. Lai, S.-D. Cho, J. Yu, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2903–2906.
- [405] J. Clayden, P. Maclellan, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 582–595.
- [406] K. W. Henderson, W. J. Kerr, J. H. Moir, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4573–4587.
- [407] W. J. Gensler, F. Johnson, A. D. B. Sloan, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6074–6081.
- [408] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [409] K.-H. Hellwich, *Stereochemie, Grundbegriffe*, Springer-Verlag, Berlin, **2002**, 70–74.
- [410] V. Druais, M. J. Hall, C. Corsi, S. V. Wendeborn, C. Meyer, J. Cossy, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 935–938.
- [411] A. B. Smith, K. P. Minbiole, P. R. Verhoest, M. Schelhaas, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10942–10953.
- [412] F. Godin, M. Prévost, S. I. Gorelsky, P. Mochirian, M. Nguyen, F. Viens, Y. Guindon, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9308–9318.

- [413] I. Paterson, T. Paquet, S. M. Dalby, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4398–4401.
- [414] X. Gao, H. Han, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12795–12800.
- [415] H. Chen, X.-H. Li, J. Gong, H. Song, X.-Y. Liu, Y. Qin, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 347–353.
- [416] S. D. Rychnovsky, C. Rodriguez, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4793–4795.
- [417] C. Roche, O. Labeeuw, M. Haddad, T. Ayad, J.-P. Genet, V. Ratovelomanana-Vidal, P. Phansavath, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 3977–3986.
- [418] M. T. Crimmins, F. Caussanel, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3128–3129.
- [419] K. Fukumoto, M. Toyota, N. Yamamoto, Y. Nishikawa, *Heterocycles* **1995**, *40*, 115.
- [420] U. Schlede, M. Nazaré, H. Waldmann, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1143–1144.
- [421] P. Phukan, S. Sasmal, M. E. Maier, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 1733–1740.
- [422] E. J. Jeong, E. J. Kang, L. T. Sung, S. K. Hong, E. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14655–14662.
- [423] *Spartan'10*, Wavefunction, Inc., Irvine, CA, USA, **2009**.
- [424] T. A. Halgren, *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 490–519.
- [425] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko et al., *Gaussian 16, Revision C.01*, Wallingford, CT, **2019**.
- [426] J. J. P. Stewart, *J. Mol. Model.* **2013**, *19*, 1–32.
- [427] S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200–1211.
- [428] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
- [429] A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098.
- [430] A. D. Becke, *Int. J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
- [431] P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213–222.
- [432] W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257–2261.
- [433] J. Tomasi, B. Mennucci, E. Cancès, *Comput. Theor. Chem* **1999**, *464*, 211–226.
- [434] E. Debie, E. de Gussem, R. K. Dukor, W. Herrebout, L. A. Nafie, P. Bultinck, *ChemPhysChem* **2011**, *12*, 1542–1549.

7 Anhang

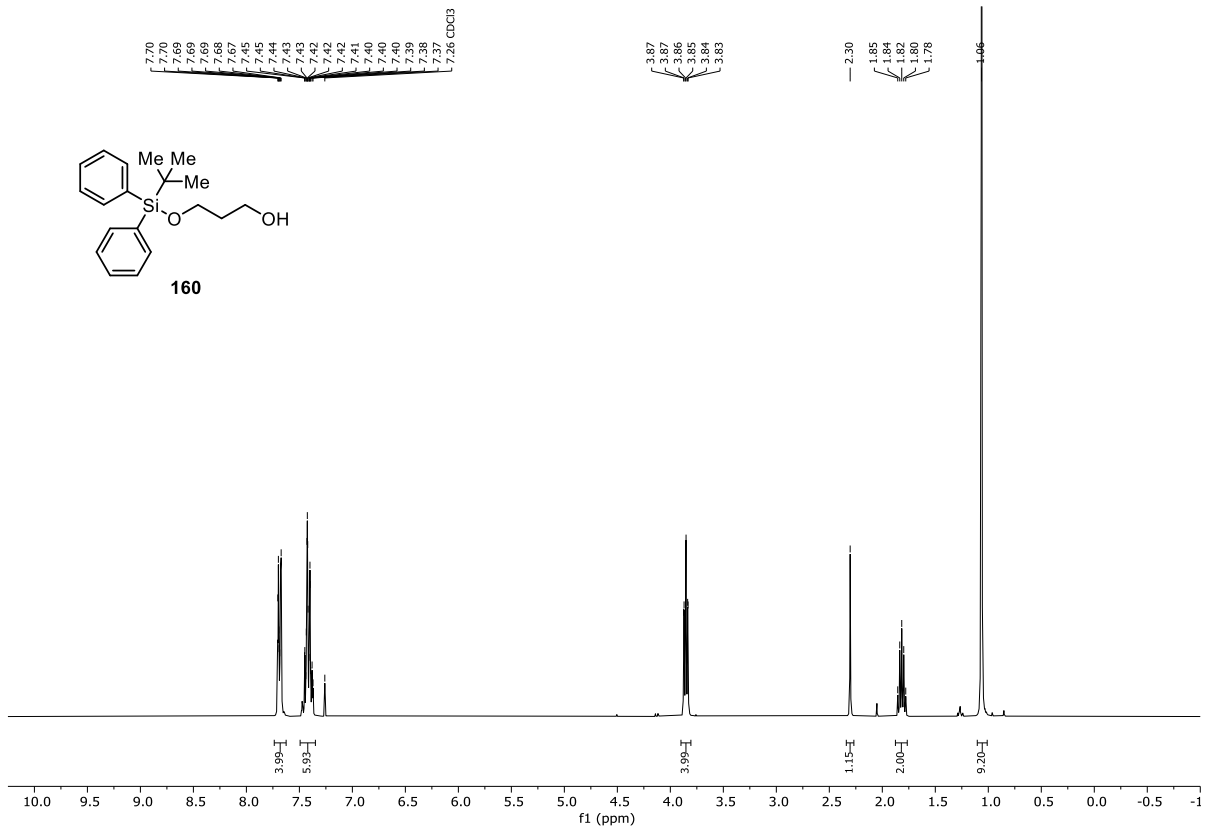
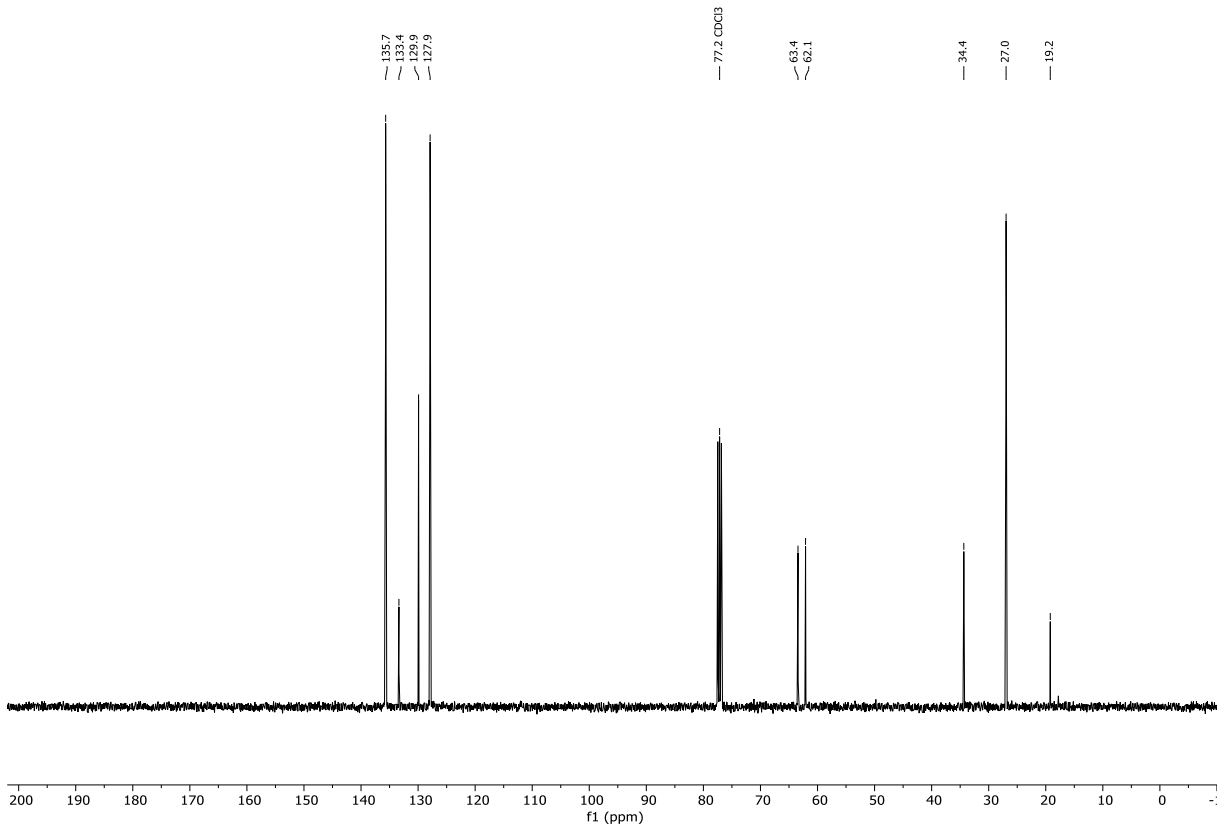
Das hier beschriebene Kapitel enthält Spektren und weiterführende analytische Daten der in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen und gliedert sich in die folgenden Abschnitte:

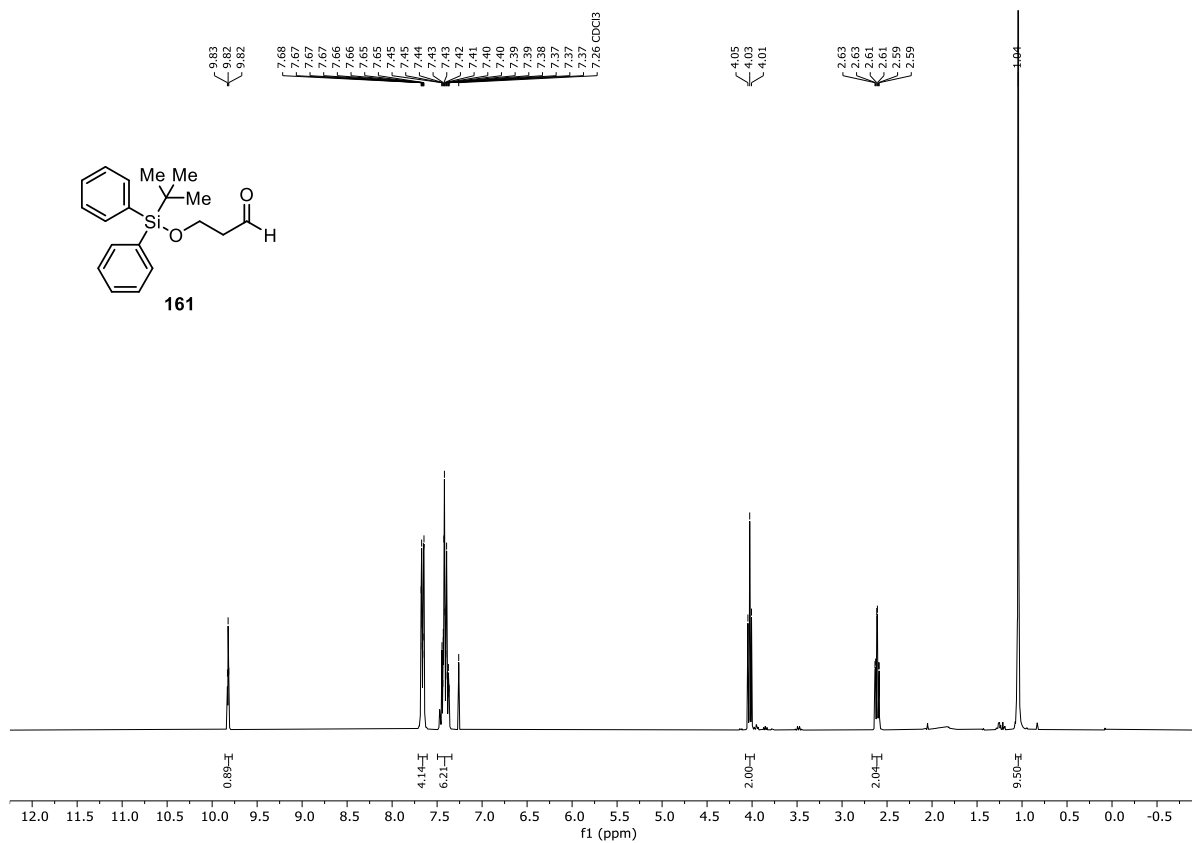
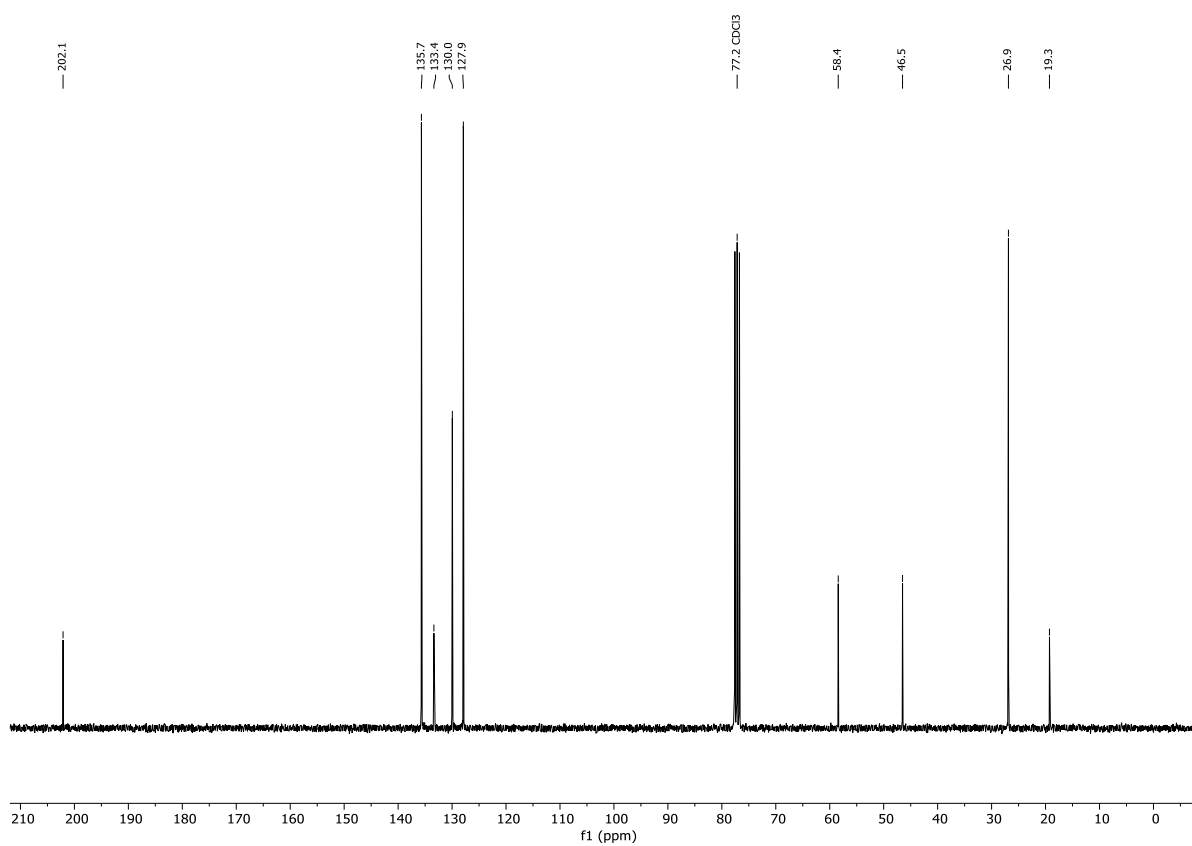
- NMR-Spektren zur Charakterisierung der synthetisierten Verbindungen (Kapitel 7.1)
- Vergleich der NMR-Spektren der isolierten und synthetisch hergestellten Naturstoffe **189** und (\pm)-**20a** (Kapitel 7.2)
- ^1H -NMR-Temperaturreihen der Stereoisomere des 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindions (**67**, **189**, **234**, **241**), des Oxacyclododecindions ((\pm)-**20a**) und dessen Derivaten ((\pm)-**20a**, (\pm)-**311a**, (\pm)-**311b**) (Kapitel 7.3)
- Spektren und Auswertungen zur *E/Z*-Doppelbindungsisomerisierung der hydroxylierten Makrolactone (Kapitel 7.4)
- UV-Vis Spektren der Makrolactone (Kapitel 7.5)
- Daten zur röntgenkristallographischen Analyse angefertigter Kristallstrukturen (Kapitel 7.6)
- ECD- & VCD-Analyse und resultierende Ergebnisse (Analyse und Auswertung erfolgte durch XXXXXXXXXX) (Kapitel 7.7)

7.1 NMR-Spektren zur Charakterisierung der synthetisierten Verbindungen

Im folgenden Kapitel sind die ^1H - und ^{13}C -NMR Spektren der in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen abgebildet. Für die Aufklärung der räumlichen Struktur oder der relativen Konfiguration komplexer Verbindungen, hier insbesondere der Makrolactone, wird zudem der gesamte 2D-NMR-Datensatz (^1H - ^{13}C -HSQC, ^1H - ^{13}C -HMBC, ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^1H -NOESY) gezeigt. Die Reihenfolge der abgebildeten Spektren ist identisch mit der Abfolge der aufgeführten Versuchsvorschriften (Kapitel 5.2).

7.1.1 NMR-Spektren zu Kapitel 3.1.1

Abbildung 7.1: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von 3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)propan-1-ol (**160**).Abbildung 7.2: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl₃-d₁, 101 MHz, 296 K) von 3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)propan-1-ol (**160**).

Abbildung 7.3: ¹H-NMR (CDCl₃-d₁, 300 MHz, 296 K) von 3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)propanal (**161**).Abbildung 7.4: ¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃-d₁, 75 MHz, 296 K) von 3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)propanal (**161**).

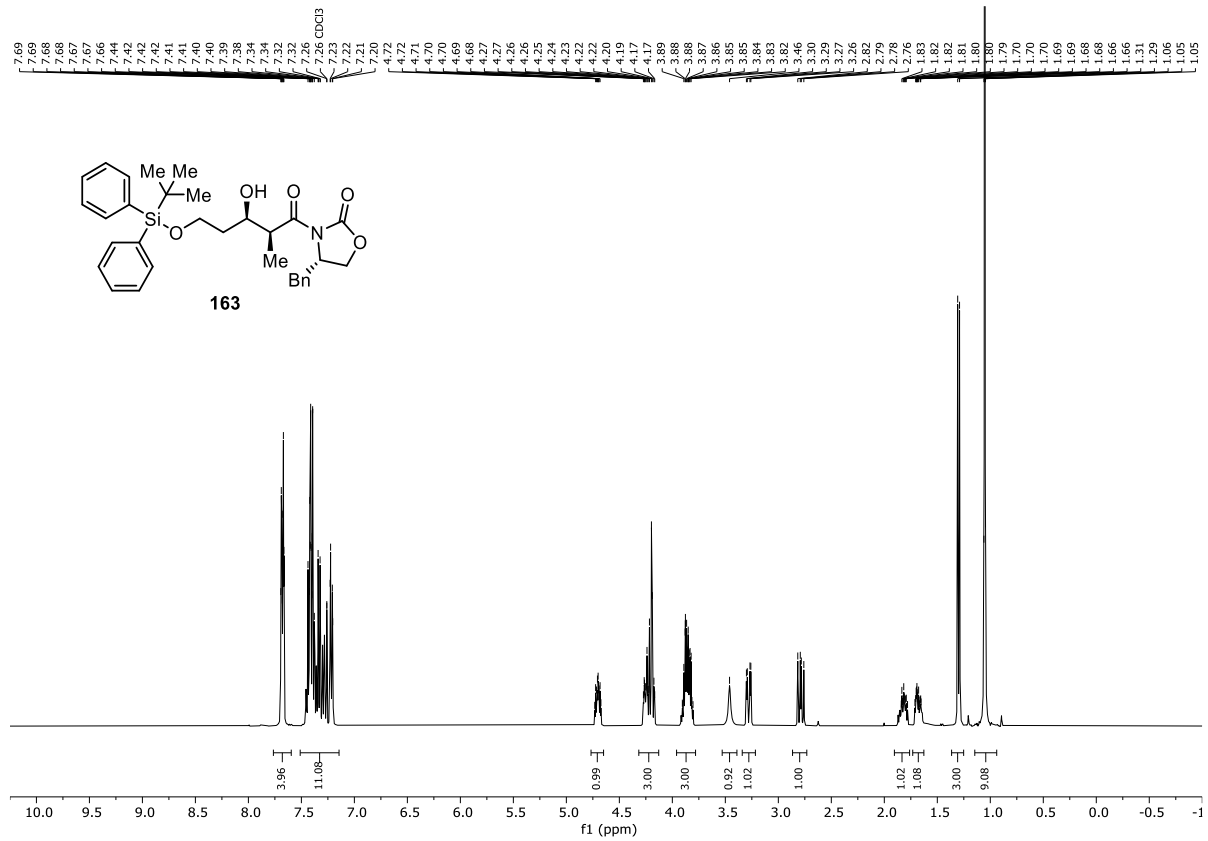


Abbildung 7.5: ¹H-NMR (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von (*S*)-4-Benzyl-3-((2*S*,3*R*)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-hydroxy-2-methylpentanoyl)oxazolidin-2-on (**163**).

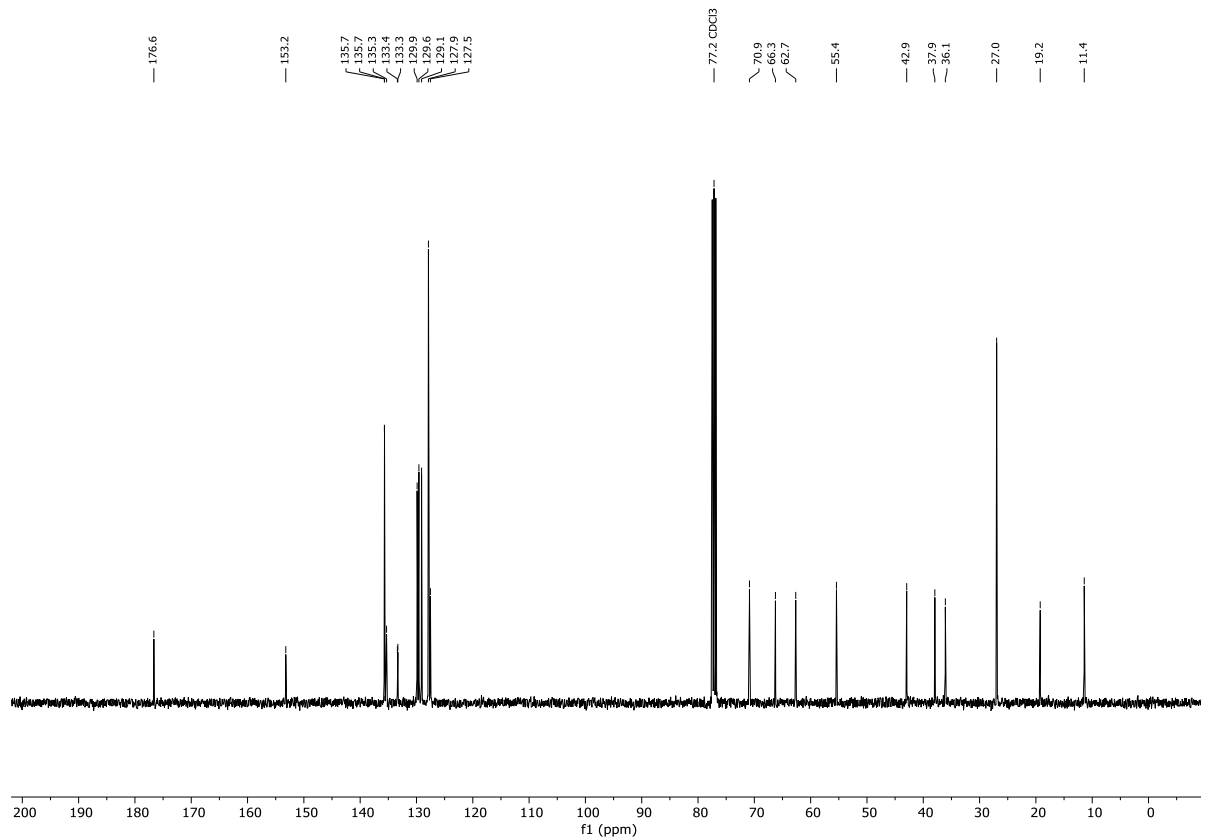


Abbildung 7.6: ¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃-d₁, 101 MHz, 296 K) von (*S*)-4-Benzyl-3-((2*S*,3*R*)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-hydroxy-2-methylpentanoyl)oxazolidin-2-on (**163**).

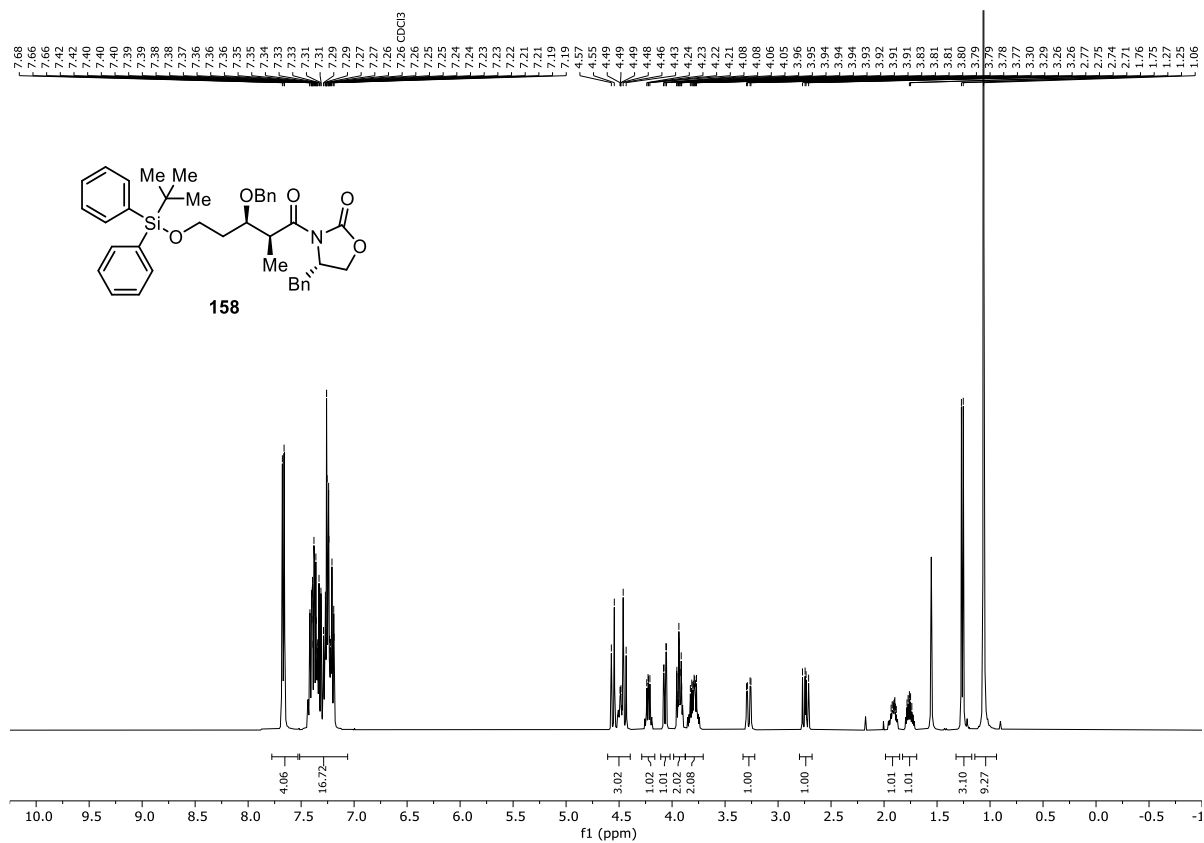


Abbildung 7.7: ¹H-NMR (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von (*S*)-4-Benzyl-3-((2*S*,3*R*)-3-(benzyloxy)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpentanoyl)oxazolidin-2-on (**158**).

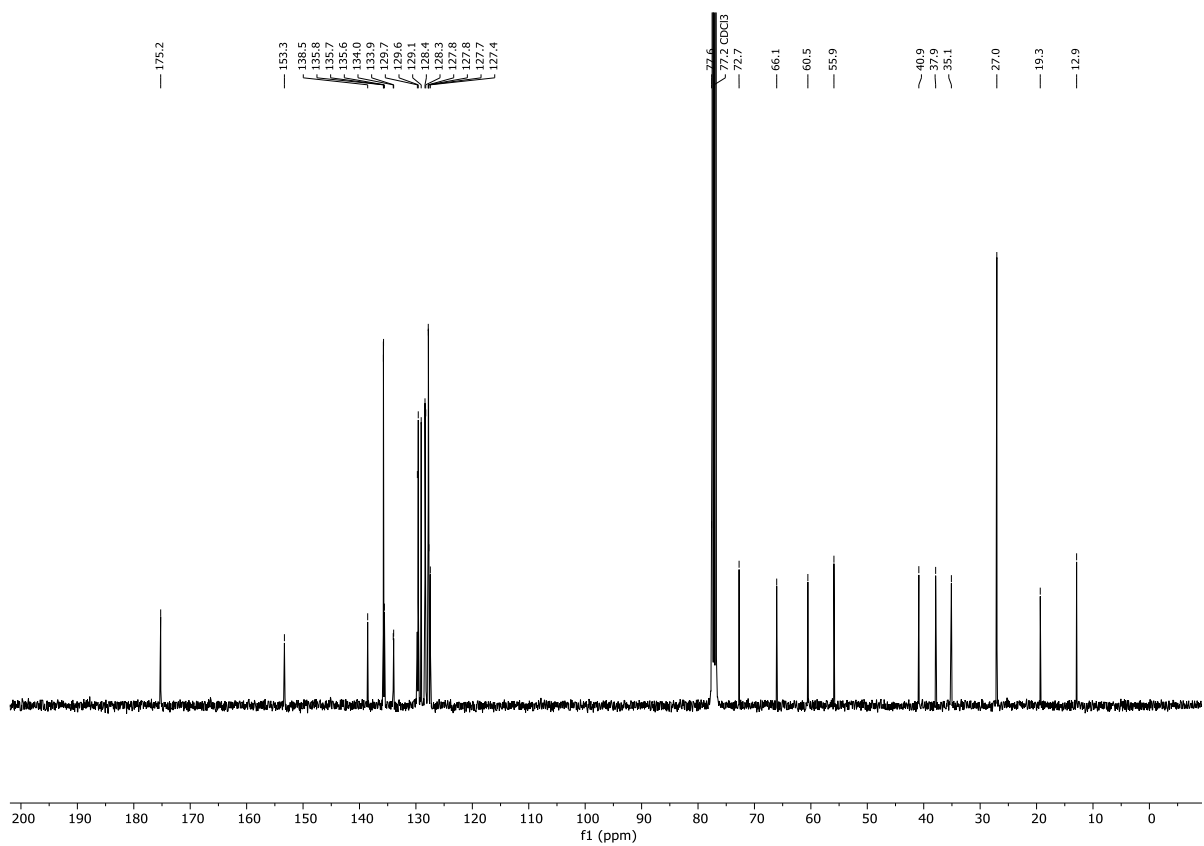


Abbildung 7.8: ¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃-d₁, 101 MHz, 296 K) von (*S*)-4-Benzyl-3-((2*S*,3*R*)-3-(benzyloxy)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpentanoyl)oxazolidin-2-on (**158**).

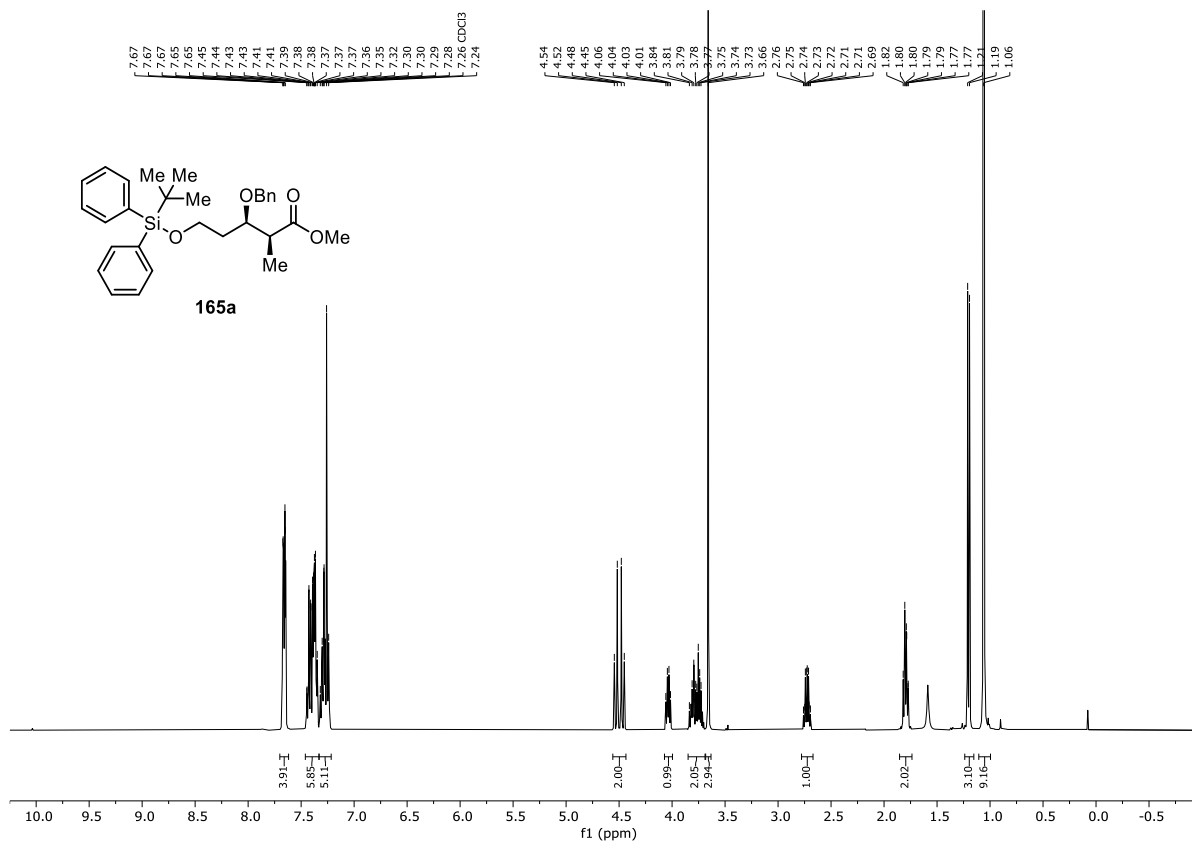


Abbildung 7.11: ¹H-NMR (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von (2*S*,3*R*)-3-(Benzyloxy)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpentansäuremethylester (**165a**).

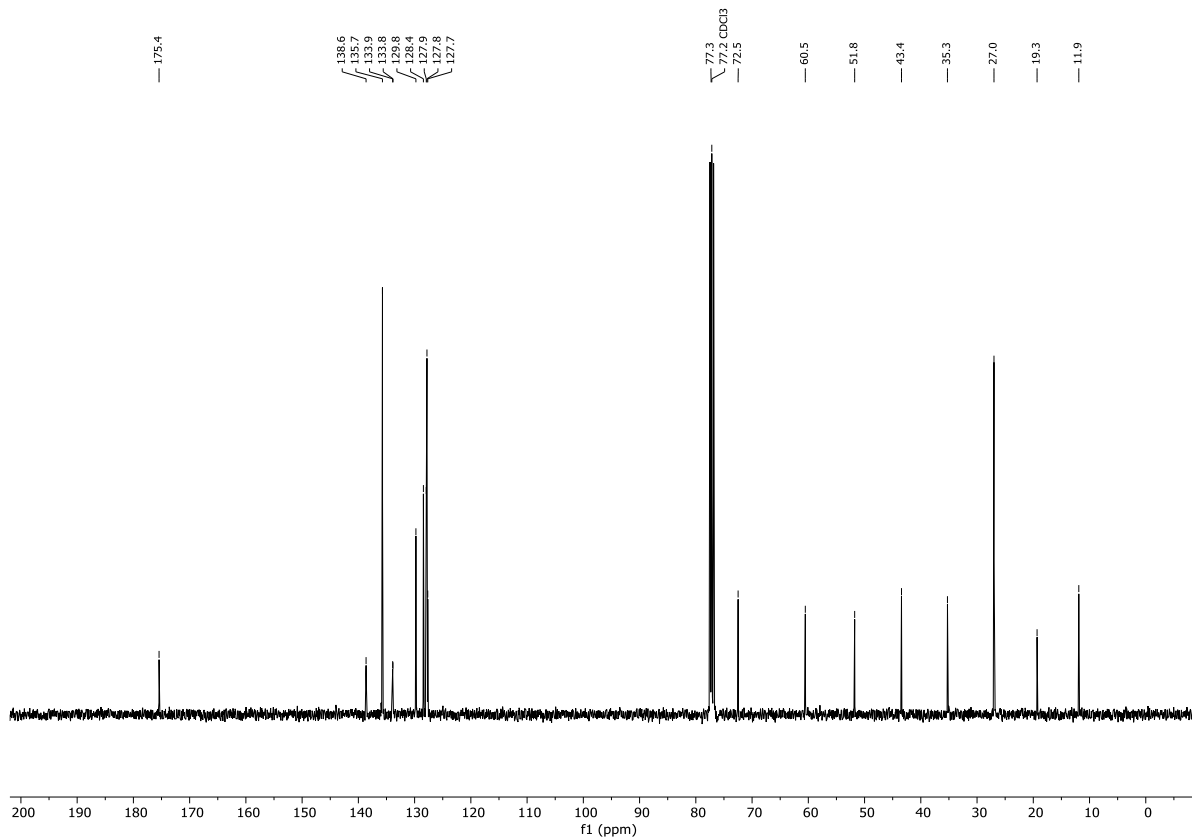


Abbildung 7.12: ¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃-d₁, 101 MHz, 296 K) von (2*S*,3*R*)-3-(Benzyloxy)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpentansäuremethylester (**165a**).

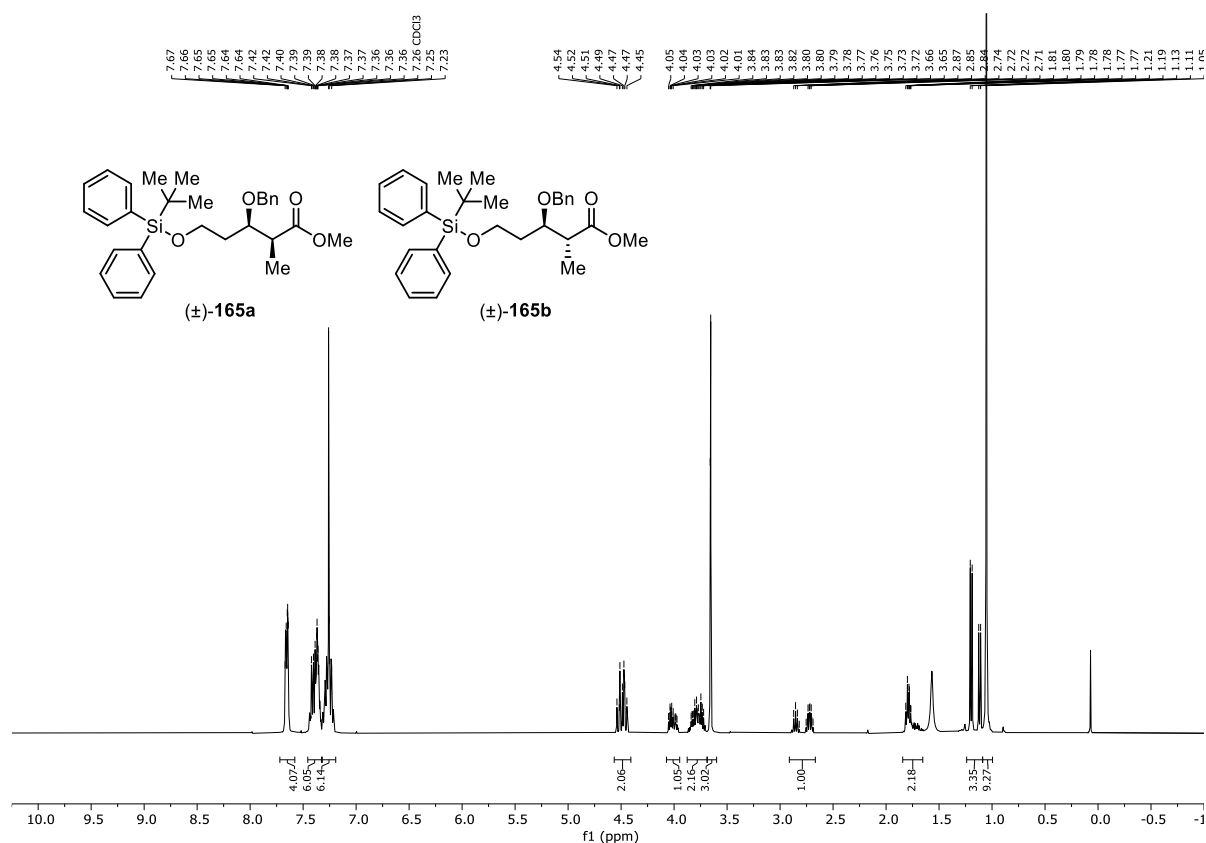


Abbildung 7.15: ¹H-NMR (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von (±)-3-(Benzyloxy)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpentansäuremethylester (**165a** & **165b**).

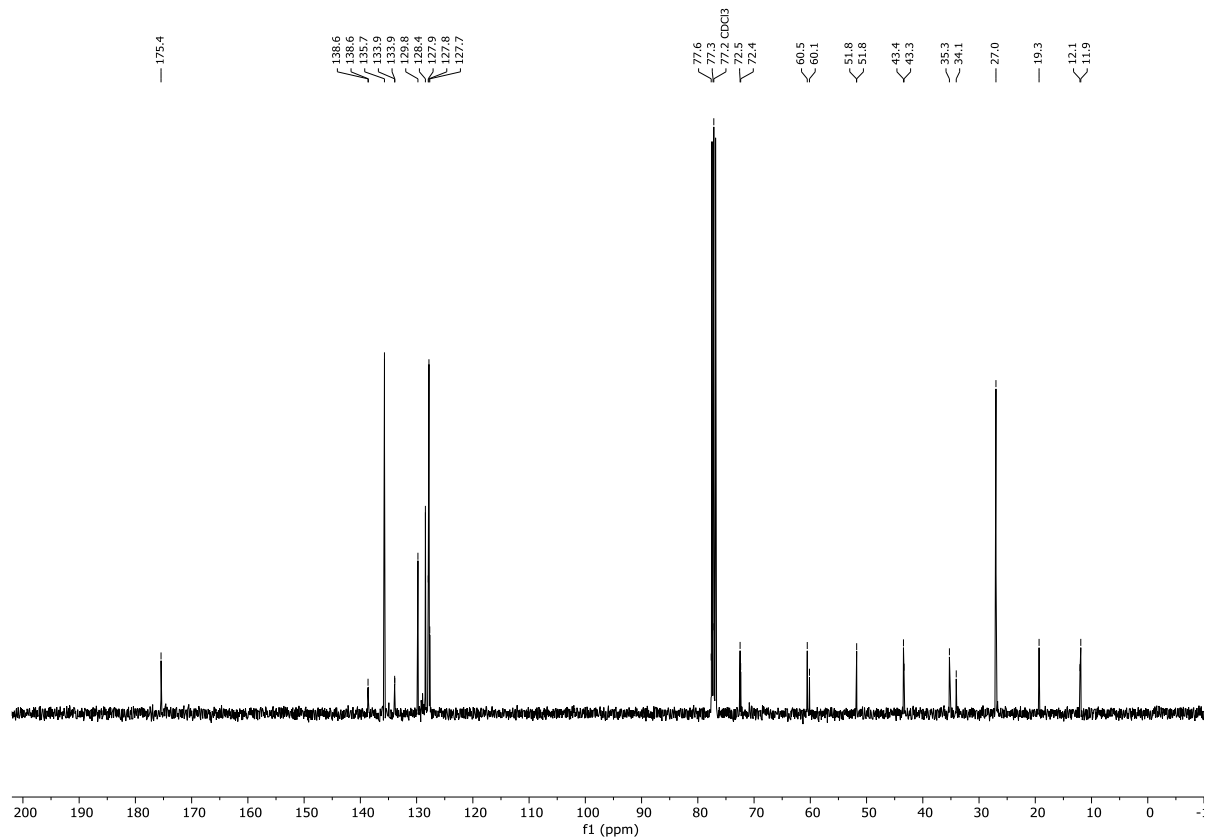


Abbildung 7.16: ¹³C-NMR (CDCl₃-d₁, 101 MHz, 296 K) von (±)-3-(Benzyloxy)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpentansäuremethylester (**165a** & **165b**).

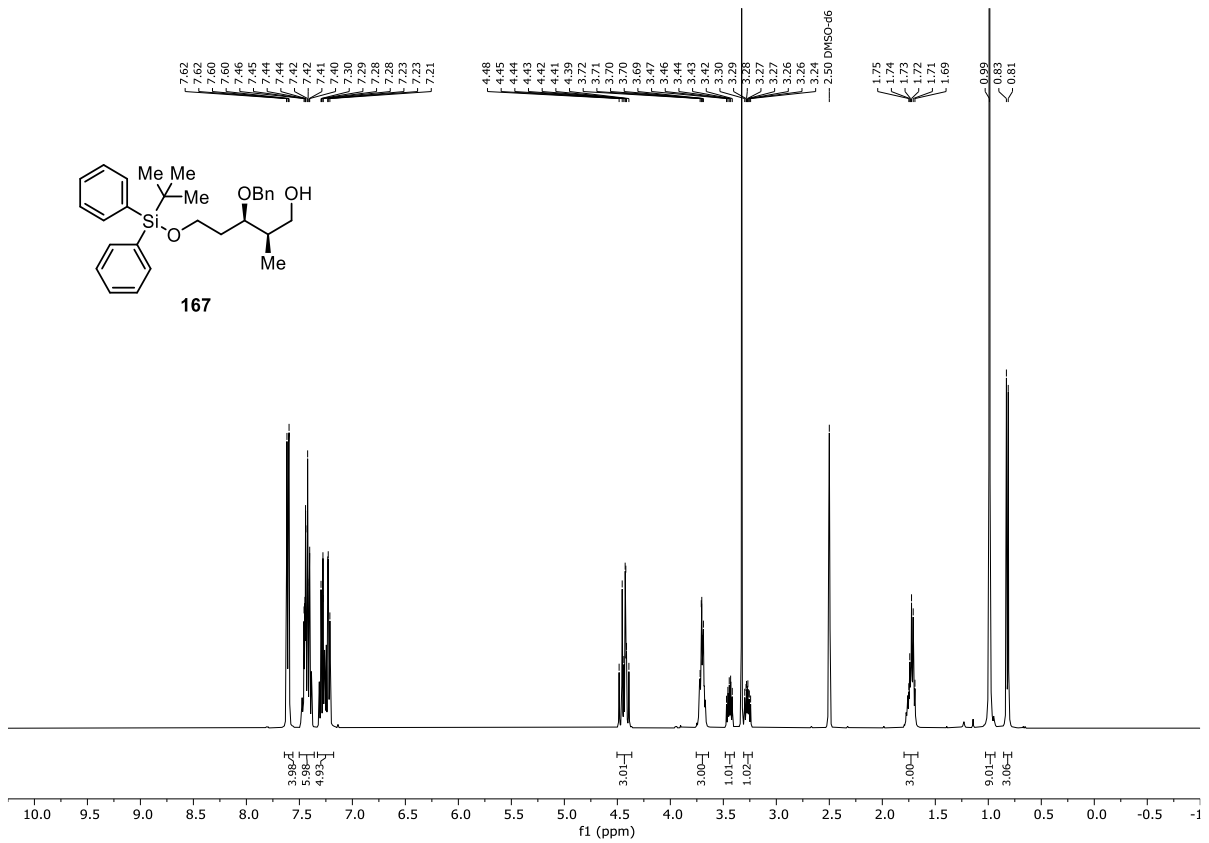


Abbildung 7.17: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, 296 K) von (2*R*,3*R*)-3-(Benzyloxy)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpentan-1-ol (**167**).

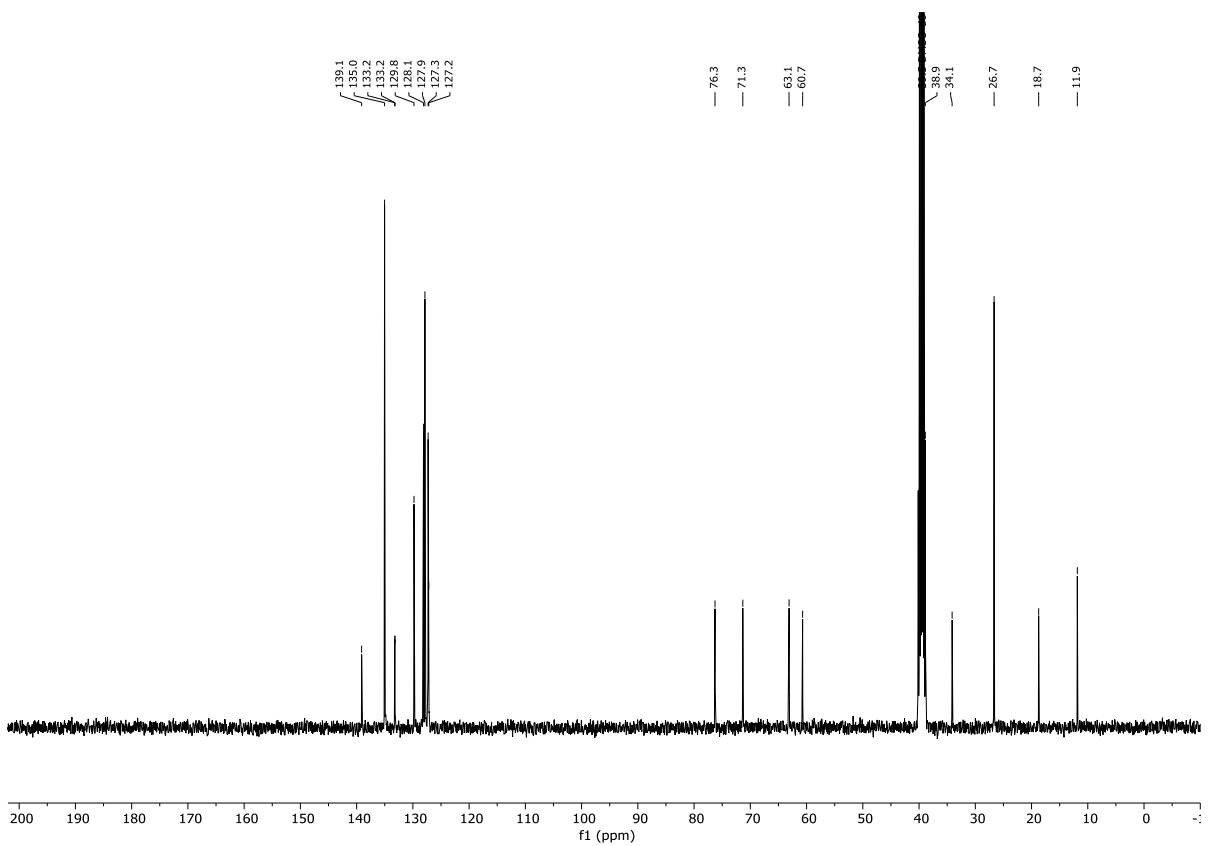


Abbildung 7.18: ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 101 MHz, 296 K) von (2*R*,3*R*)-3-(Benzyloxy)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpentan-1-ol (**167**).

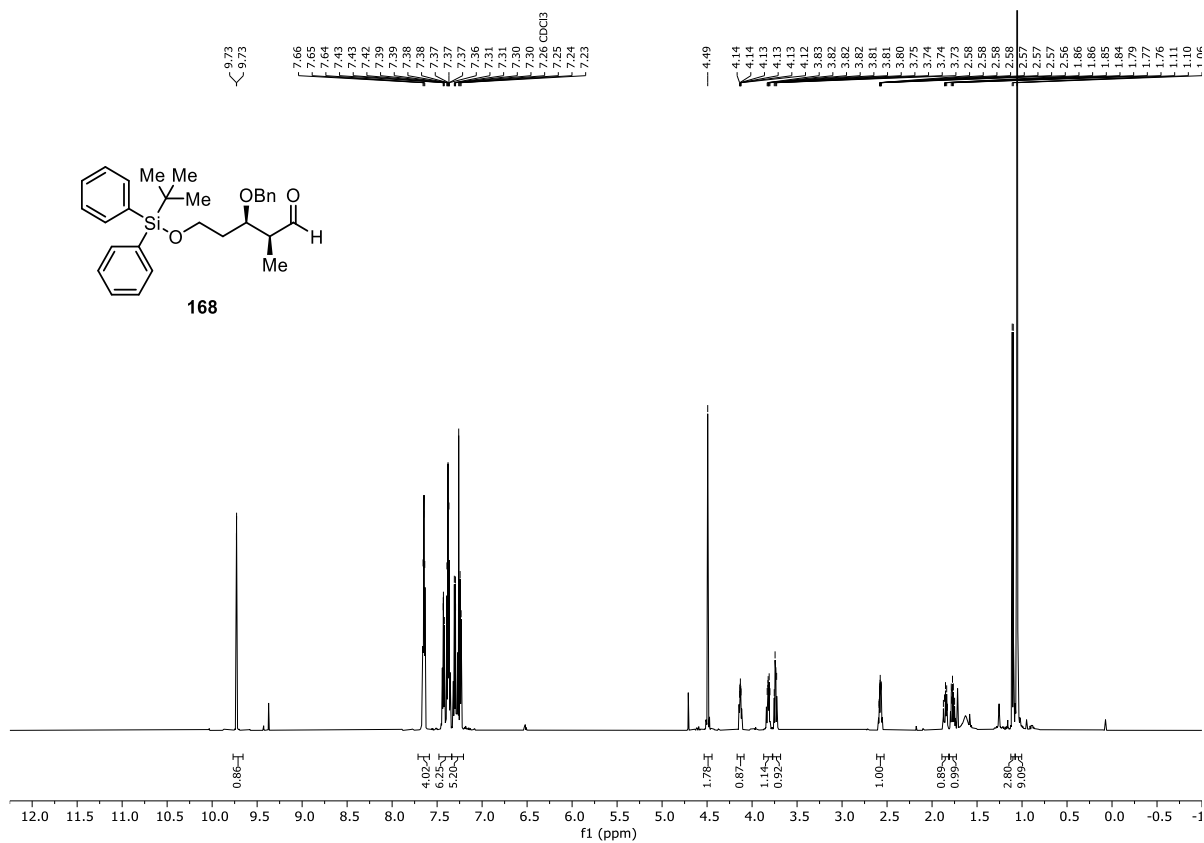


Abbildung 7.19: ¹H-NMR (CDCl₃-d₁, 600 MHz, 296 K) von (2*S*,3*R*)-3-(Benzyloxy)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpentanal (**168**).

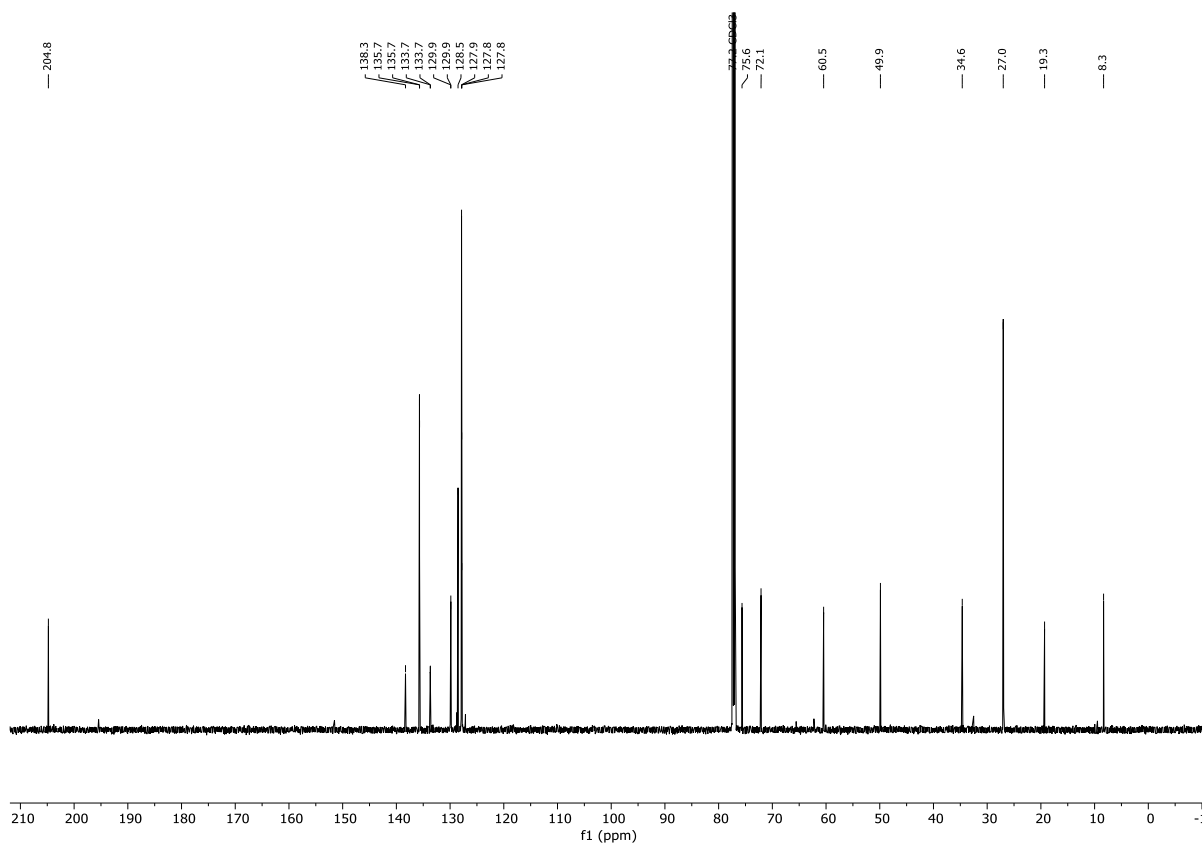


Abbildung 7.20: ¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃-d₁, 151 MHz, 296 K) von (2*S*,3*R*)-3-(Benzyloxy)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpentanal (**168**).

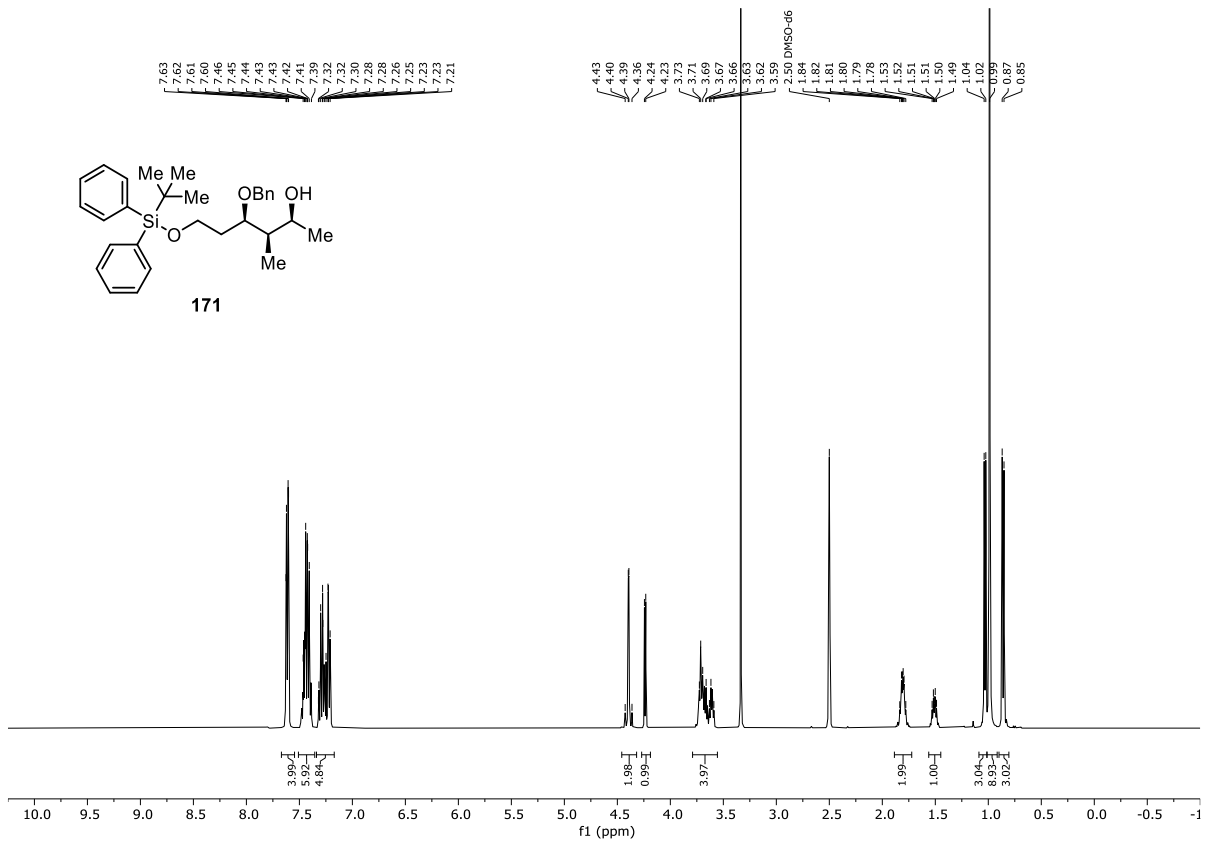


Abbildung 7.21: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, 296 K) von (2*S*,3*R*,4*R*)-4-(Benzyloxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylhexan-2-ol (**171**).

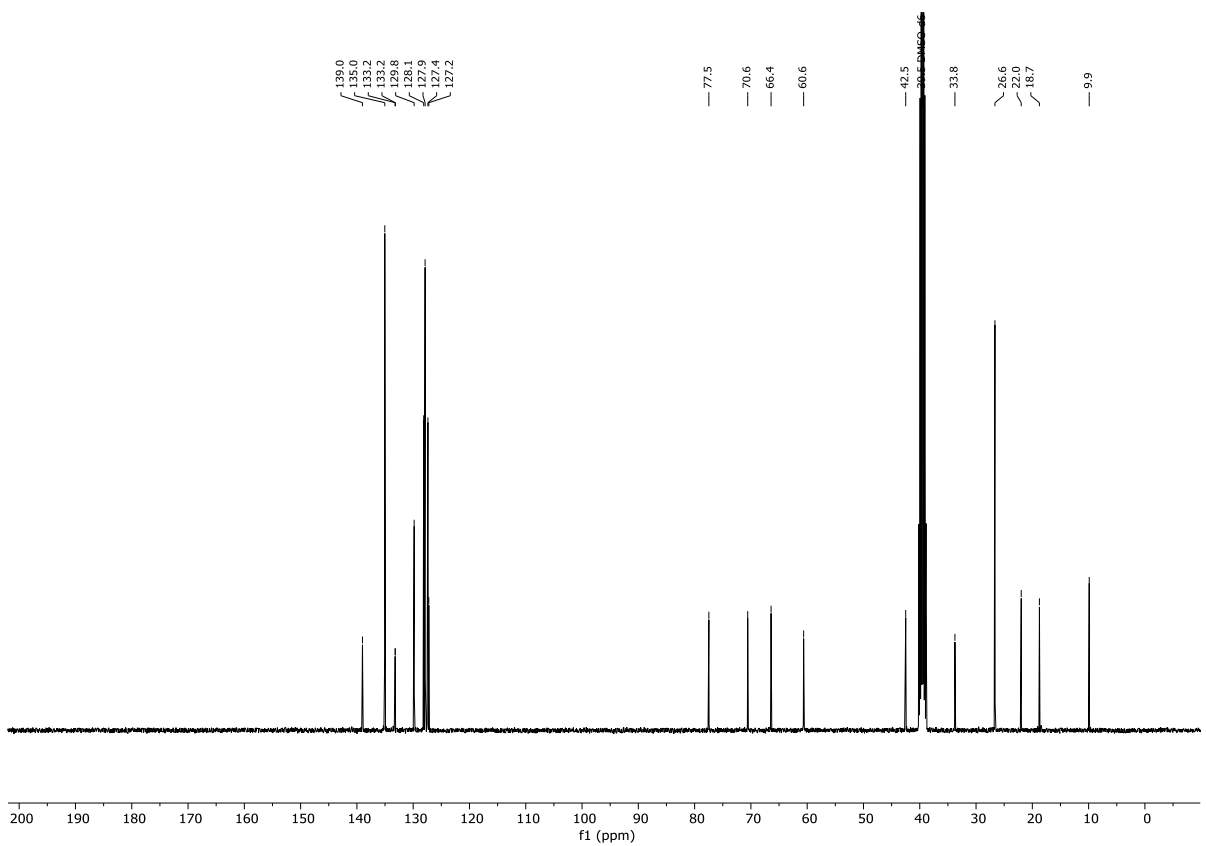


Abbildung 7.22: ¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 101 MHz, 296 K) von (2*S*,3*R*,4*R*)-4-(Benzyloxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylhexan-2-ol (**171**).

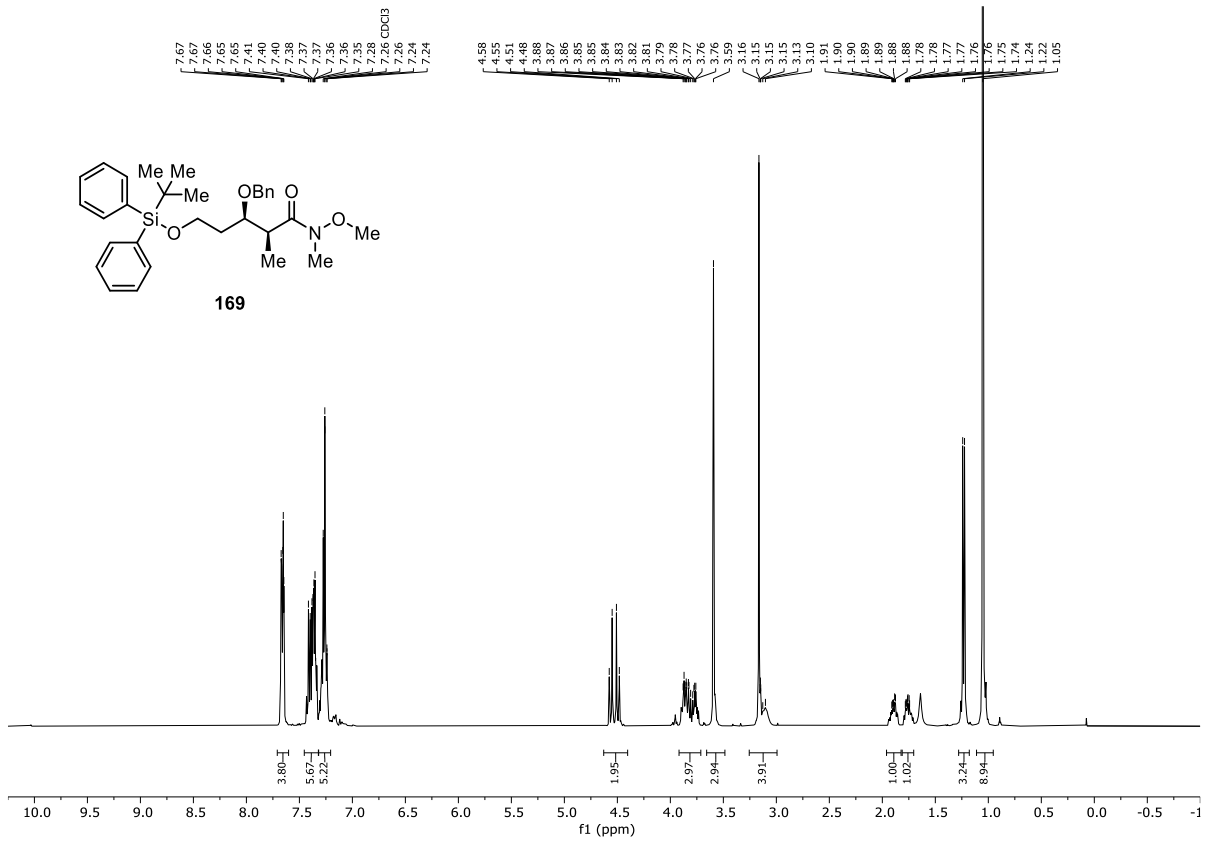


Abbildung 7.25: ¹H-NMR (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von (2*S*,3*R*)-3-(Benzyloxy)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-*N*-methoxy-*N*,2-dimethylpentanamid (**169**).

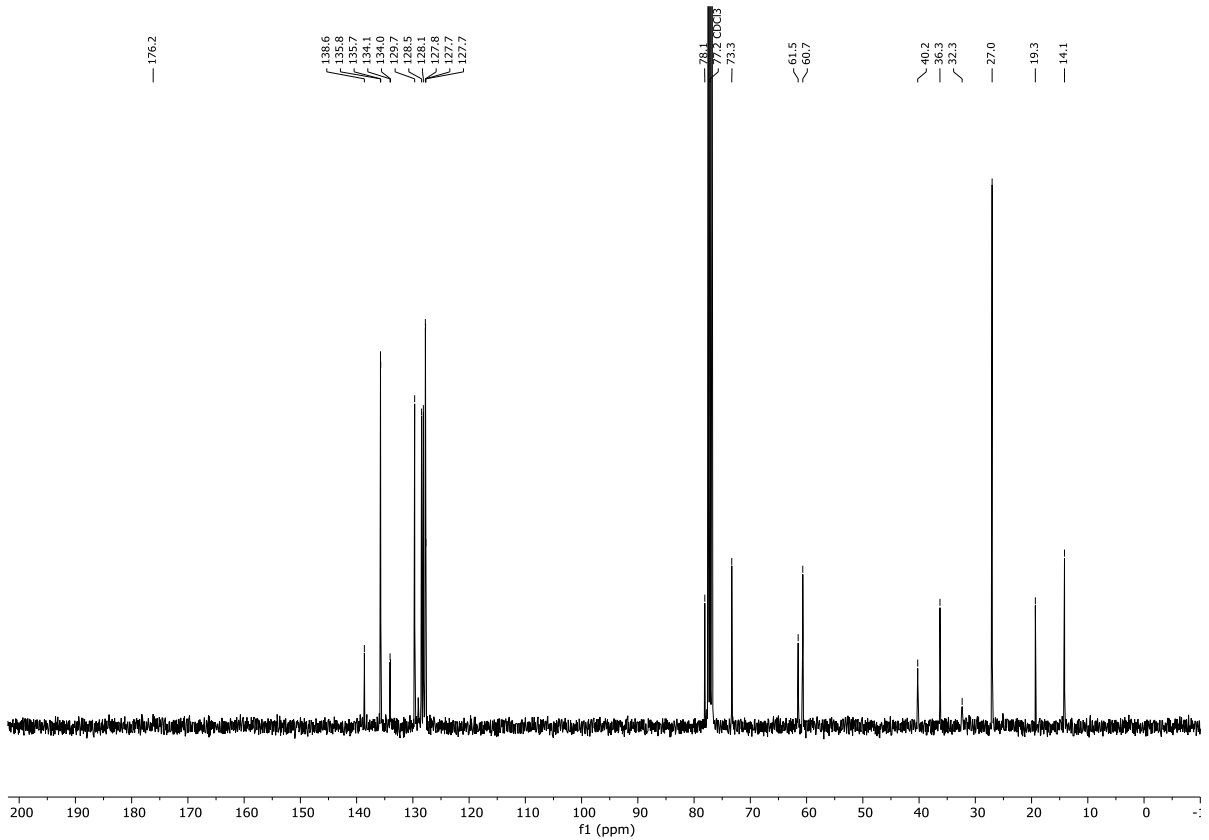


Abbildung 7.26: ¹³C[¹H]-NMR (CDCl₃-d₁, 101 MHz, 296 K) von (2*S*,3*R*)-3-(Benzyloxy)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-*N*-methoxy-*N*,2-dimethylpentanamid (**169**).

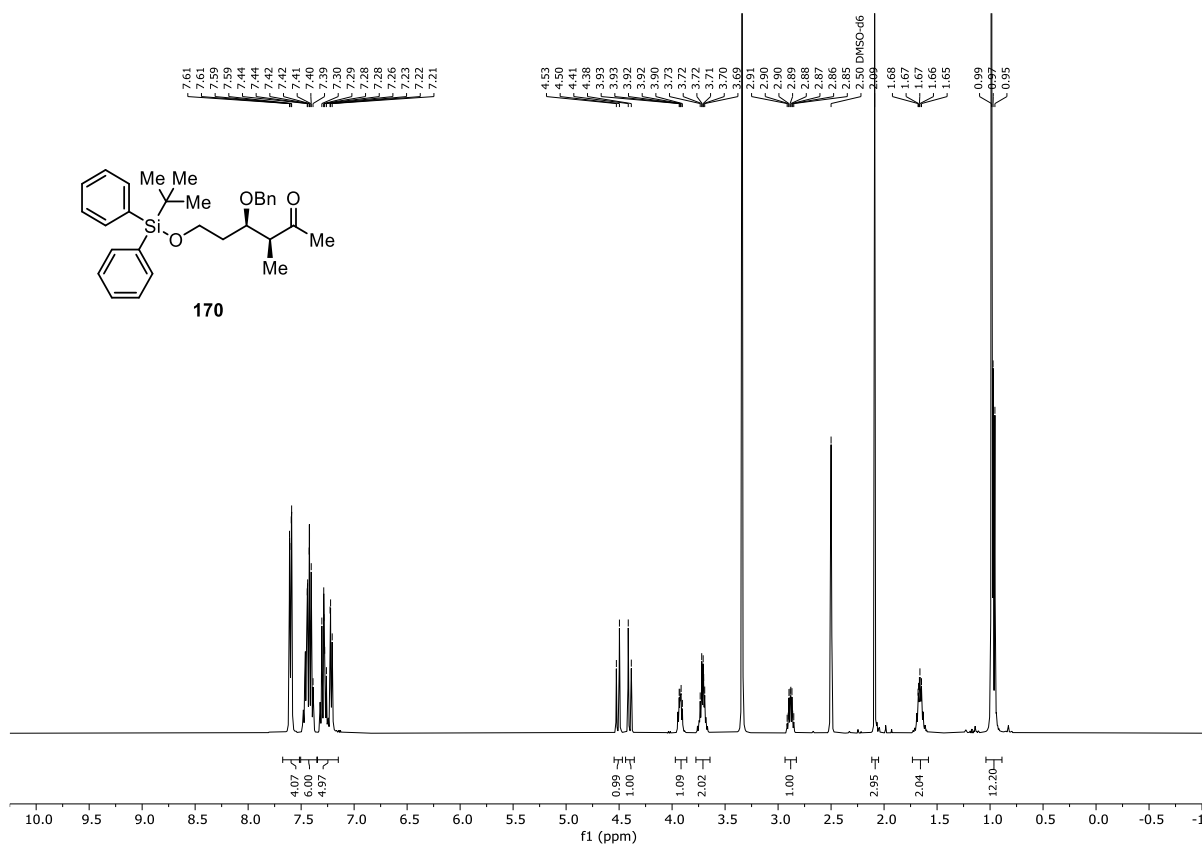


Abbildung 7.27: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, 296 K) von (3*S*,4*R*)-4-(Benzyloxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylhexan-2-on (**170**).

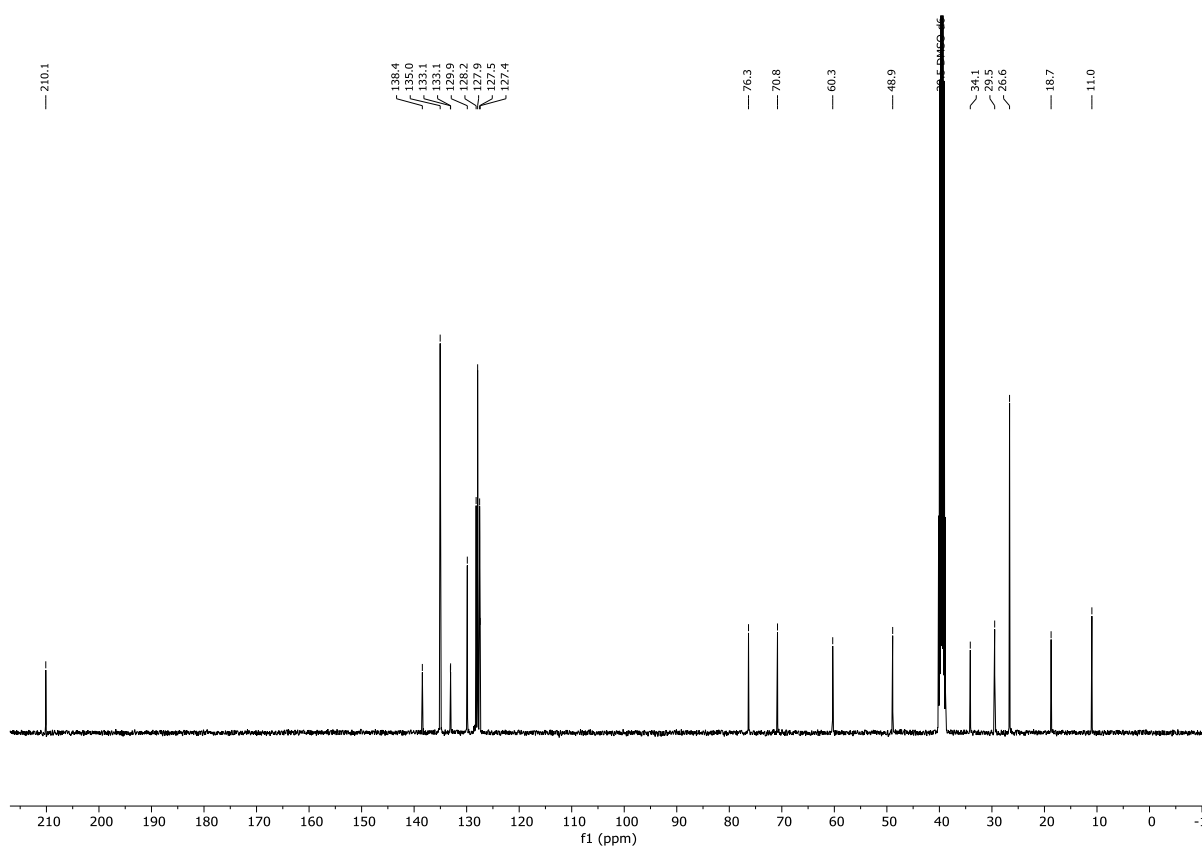


Abbildung 7.28: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz, 296 K) von (3*S*,4*R*)-4-(Benzyloxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylhexan-2-on (**170**).

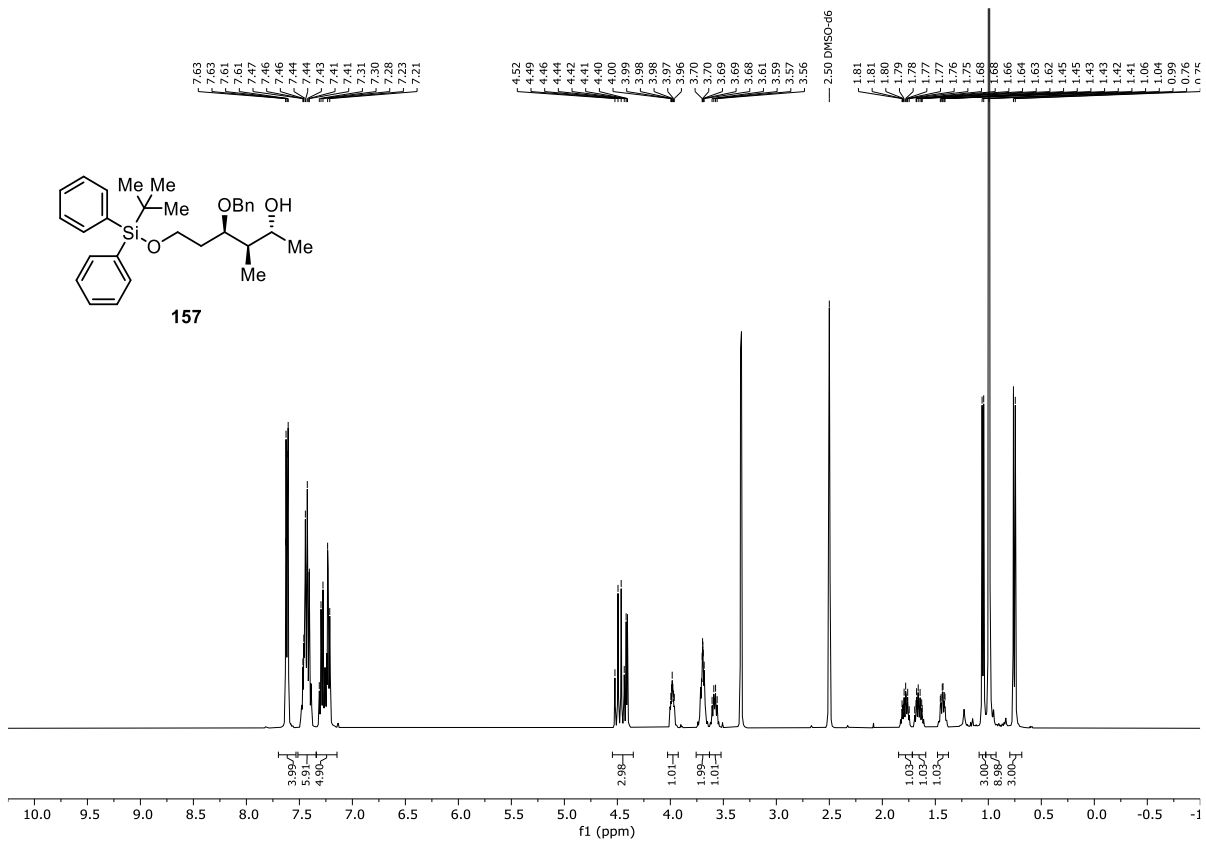


Abbildung 7.29: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, 296 K) von (2*R*,3*R*,4*R*)-4-(Benzyloxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylhexan-2-ol (**157**).

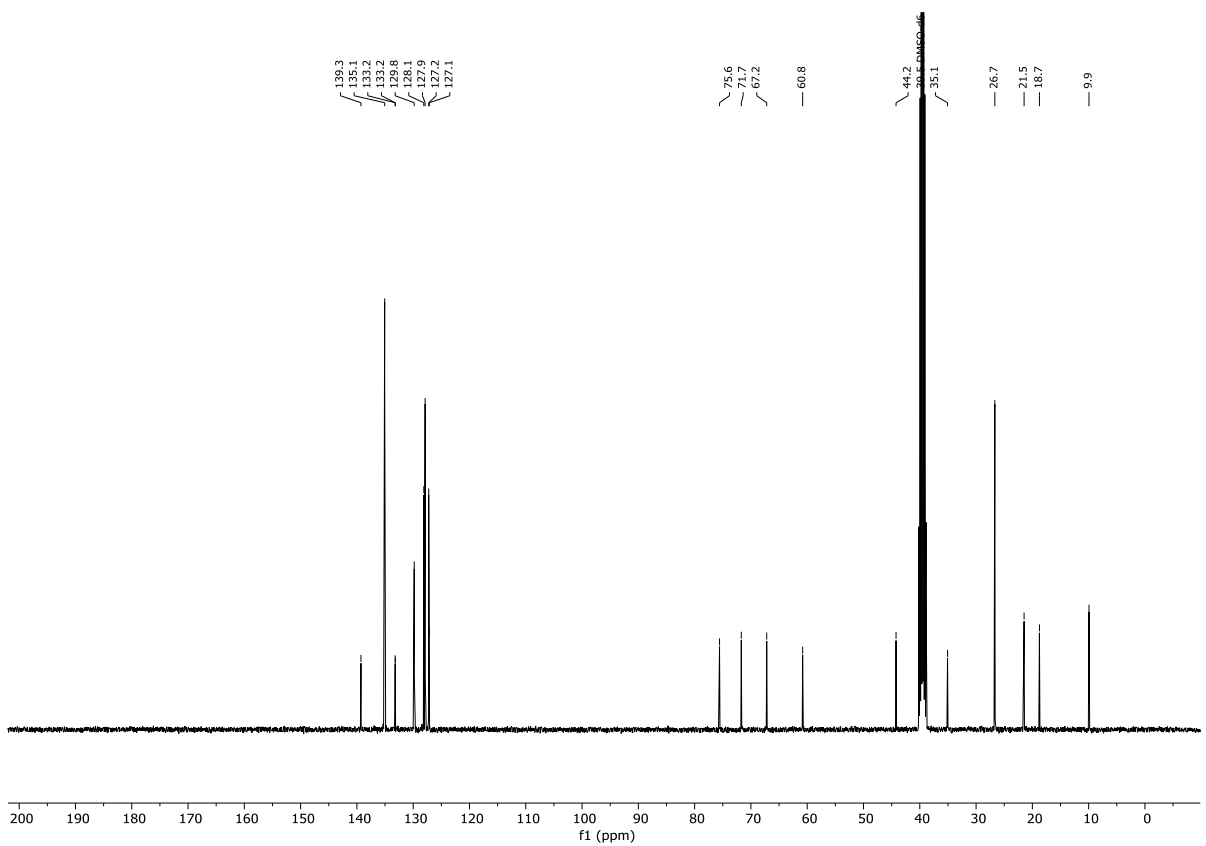


Abbildung 7.30: ¹³C(¹H)-NMR (DMSO-d₆, 101 MHz, 296 K) von (2*R*,3*R*,4*R*)-4-(Benzyloxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylhexan-2-ol (**157**).

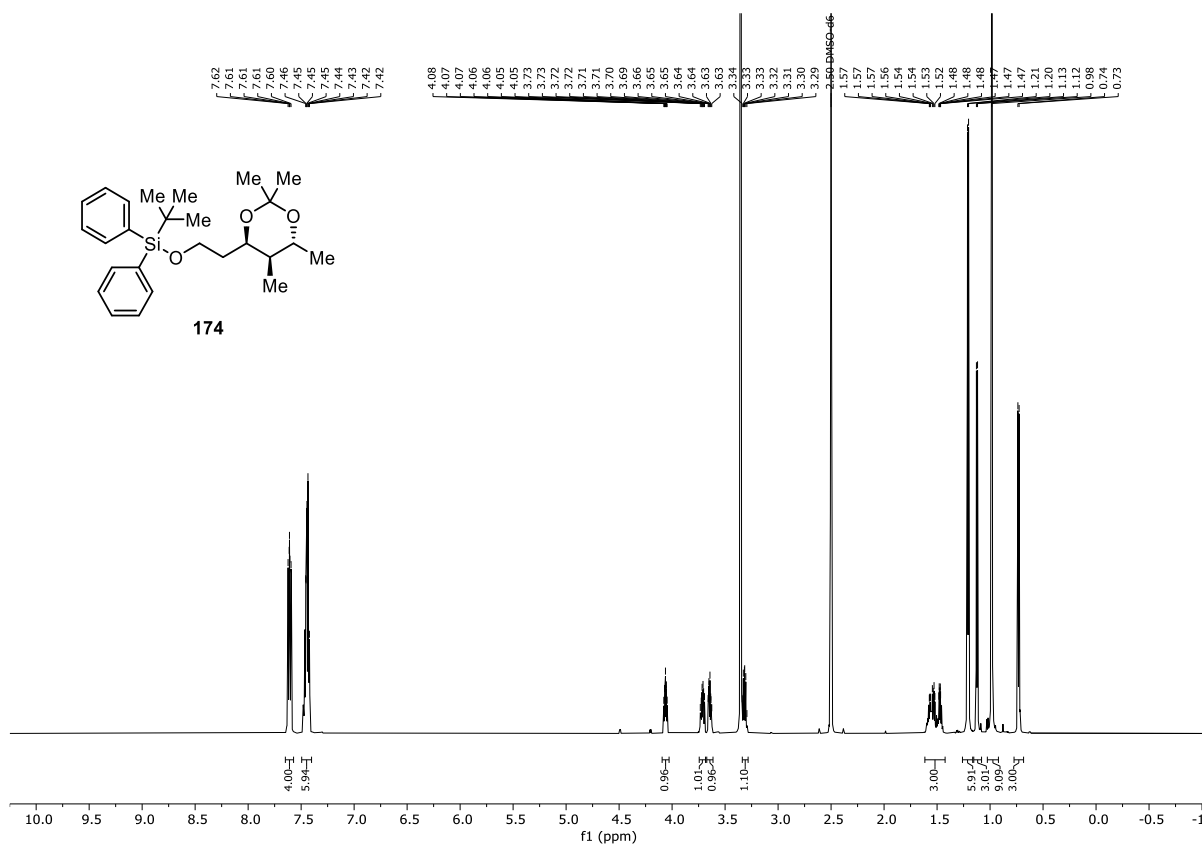


Abbildung 7.31: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von *tert*-Butyldiphenyl(2-((4*R*,5*R*,6*R*)-2,2,5,6-tetramethyl-1,3-dioxan-4-yl)ethoxy)silan (**174**).

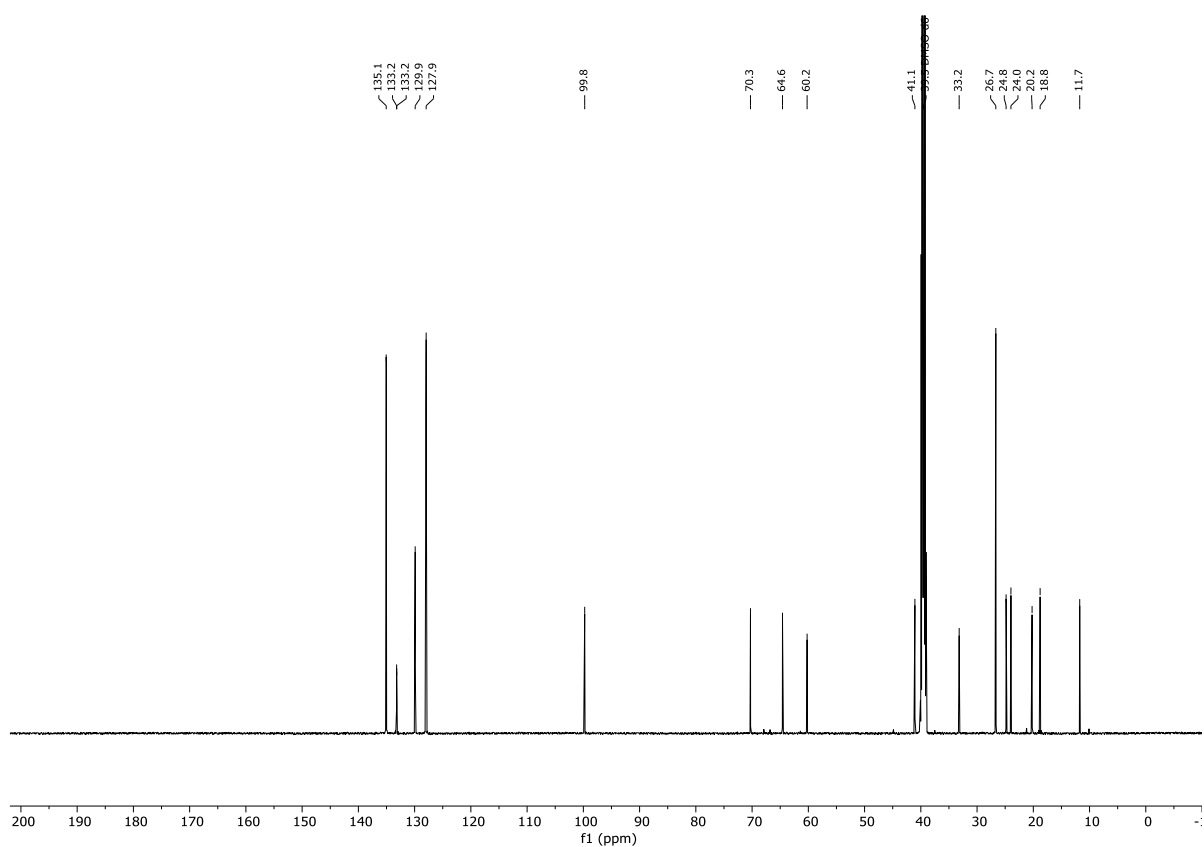


Abbildung 7.32: $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 151 MHz, 296 K) von *tert*-Butyldiphenyl(2-((4*R*,5*R*,6*R*)-2,2,5,6-tetramethyl-1,3-dioxan-4-yl)ethoxy)silan (**174**).

7.1.2 NMR-Spektren zu Kapitel 3.1.2

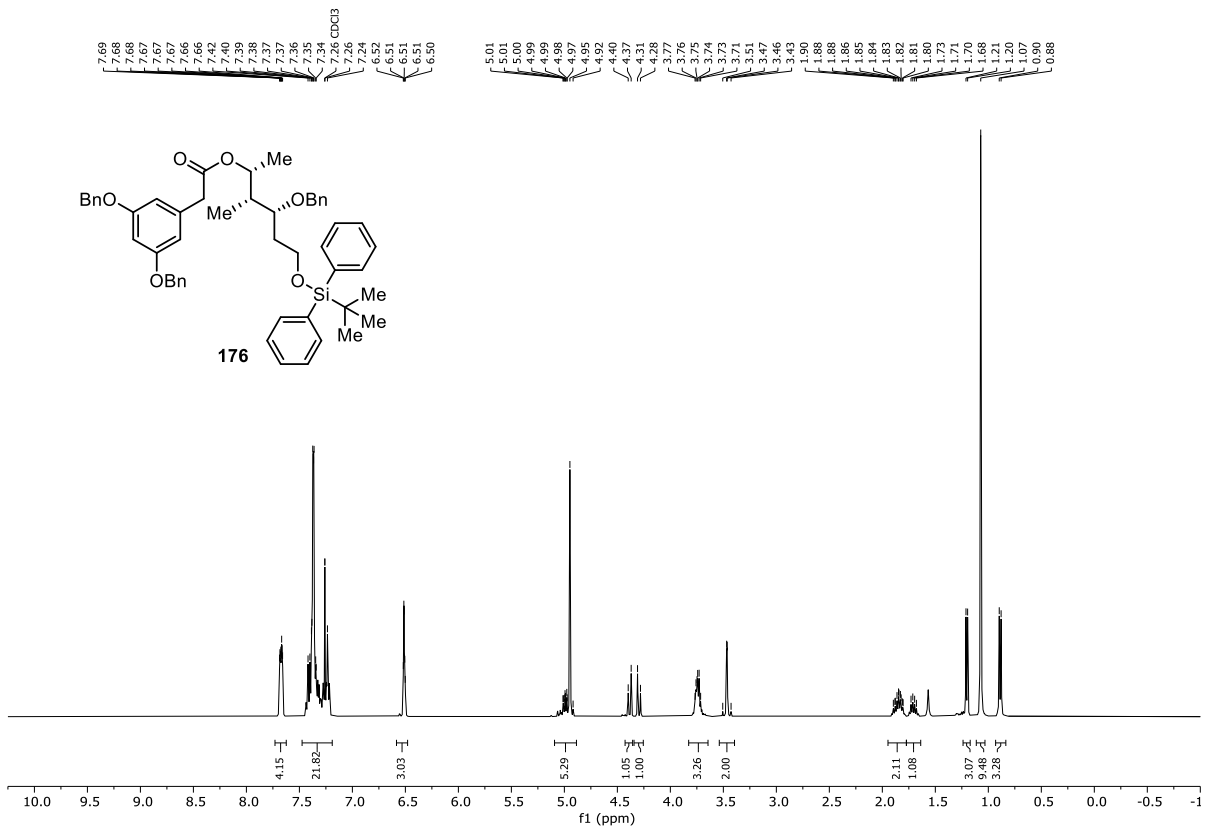


Abbildung 7.33: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von $(2R,3R,4R)$ -4-(Benzyloxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylhexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**176**).

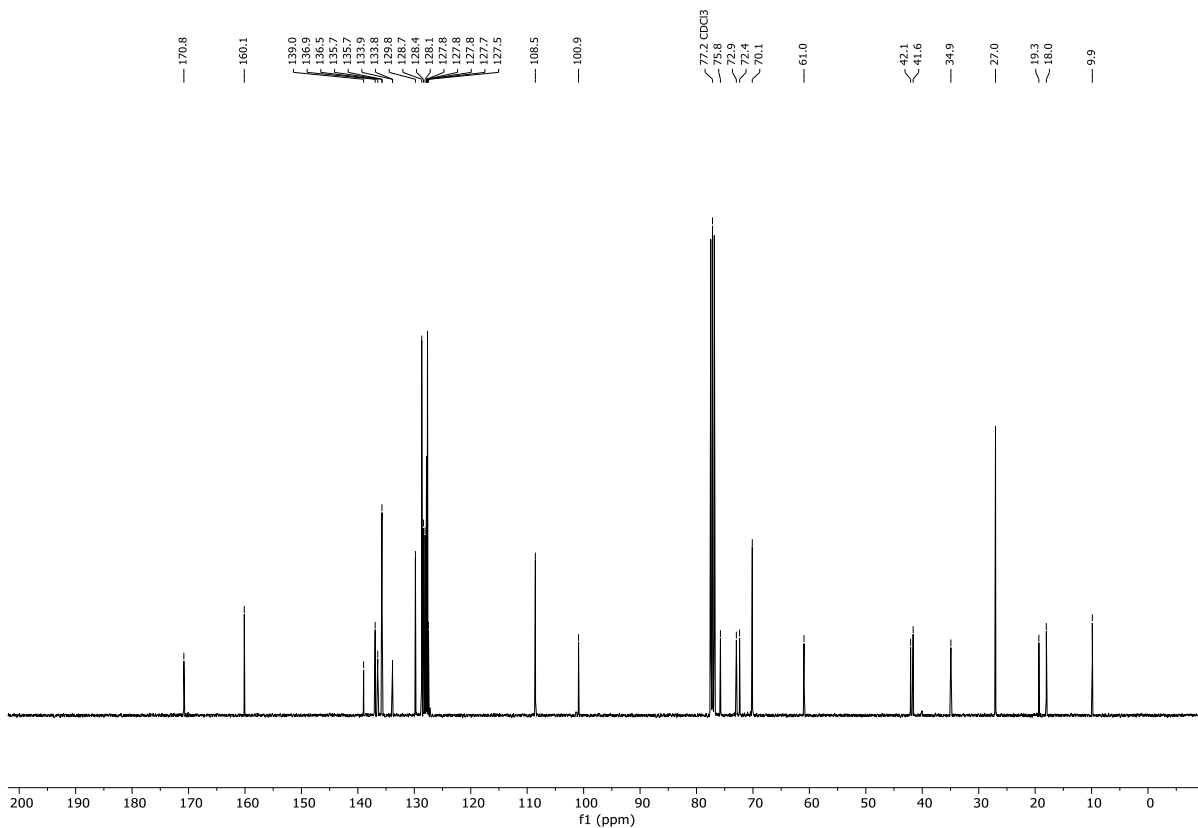
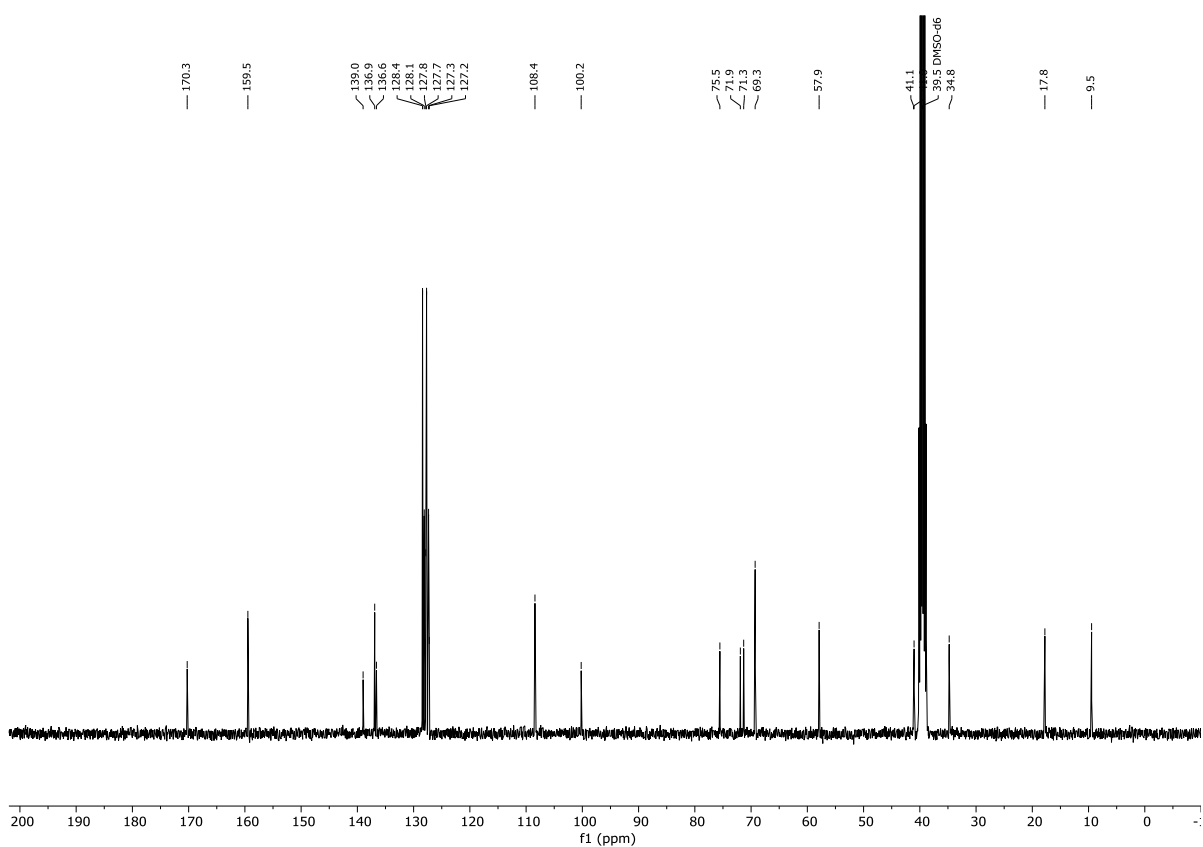
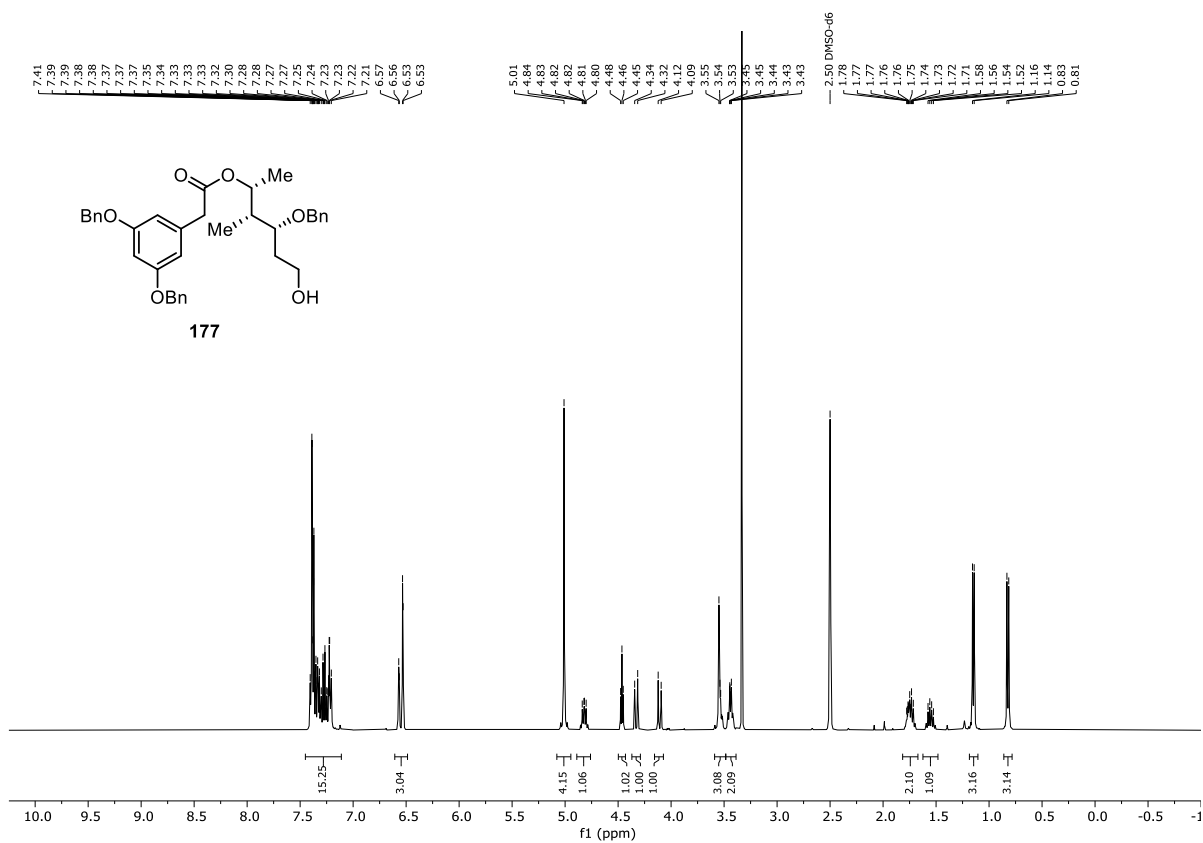


Abbildung 7.34: $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃-d₁, 101 MHz, 296 K) von $(2R,3R,4R)$ -4-(Benzyloxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylhexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**176**).



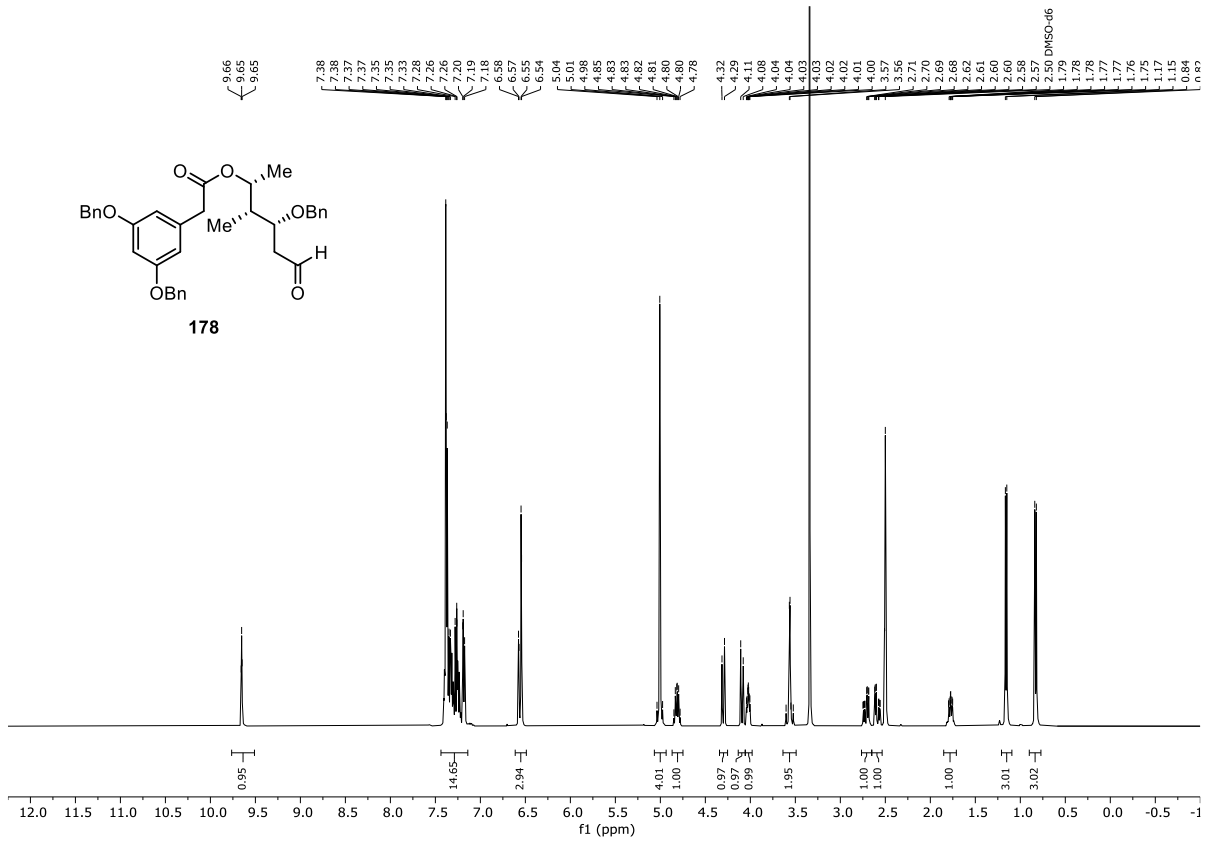


Abbildung 7.37: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, 296 K) von $(2R,3R,4R)$ -4-(Benzyloxy)-3-methyl-6-oxohexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**178**).

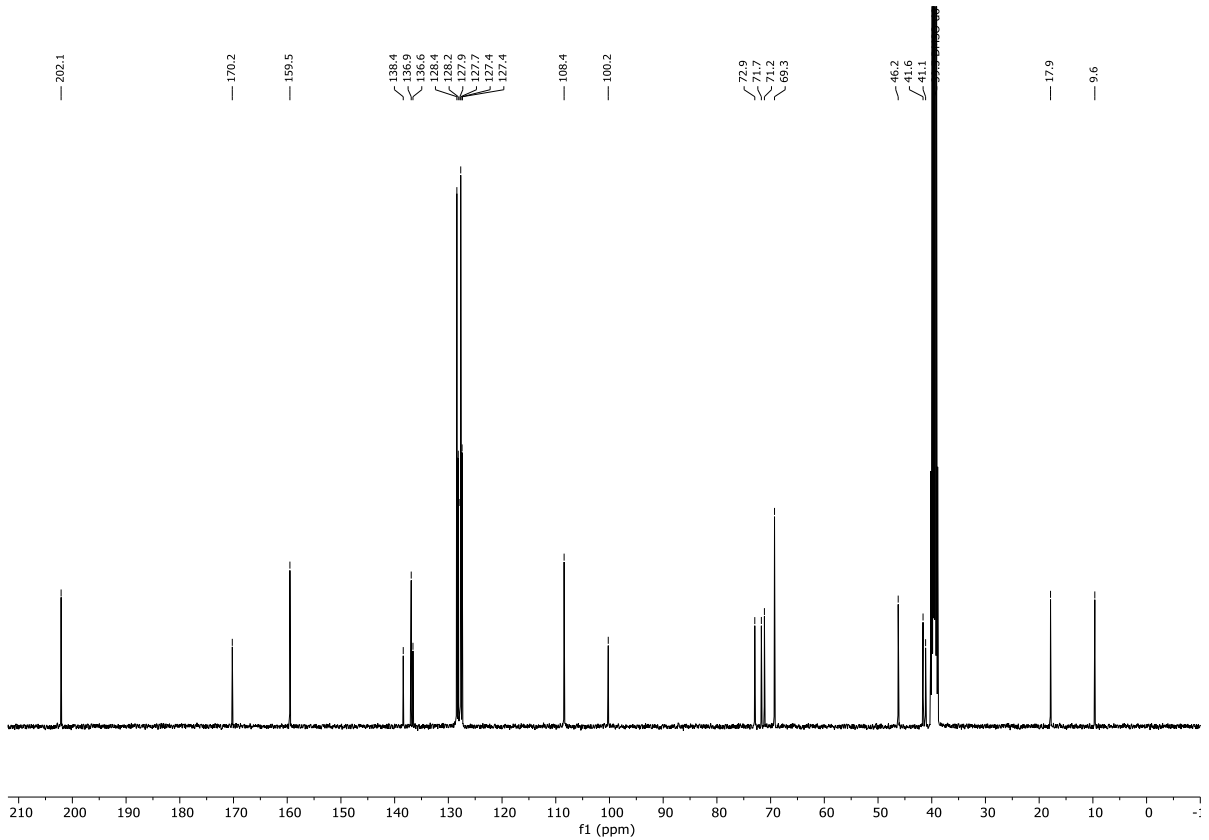


Abbildung 7.38: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz, 296 K) von $(2R,3R,4R)$ -4-(Benzyloxy)-3-methyl-6-oxohexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**178**).

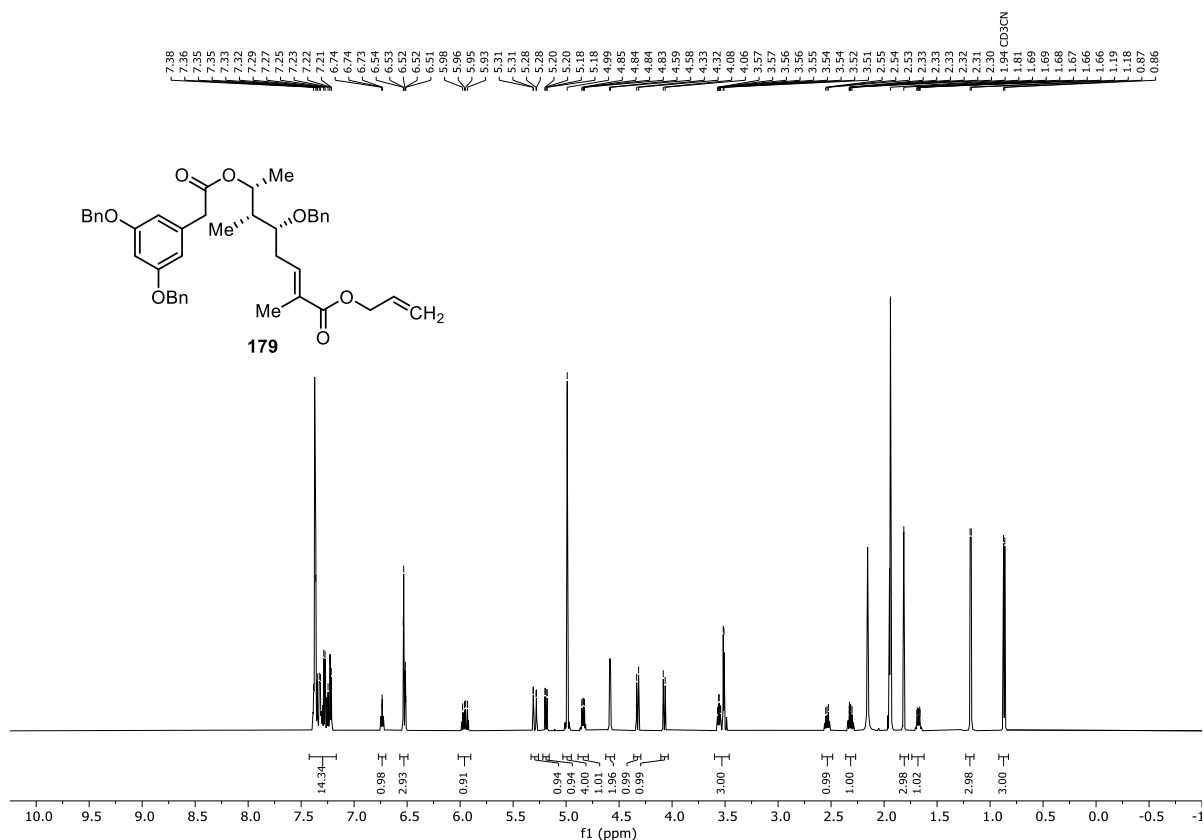


Abbildung 7.39: ¹H-NMR (MeCN-d₃, 600 MHz, 296 K) von (5*R*,6*R*,7*R*,*E*)-5-(Benzyloxy)-7-(2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäureallylester (**179**).

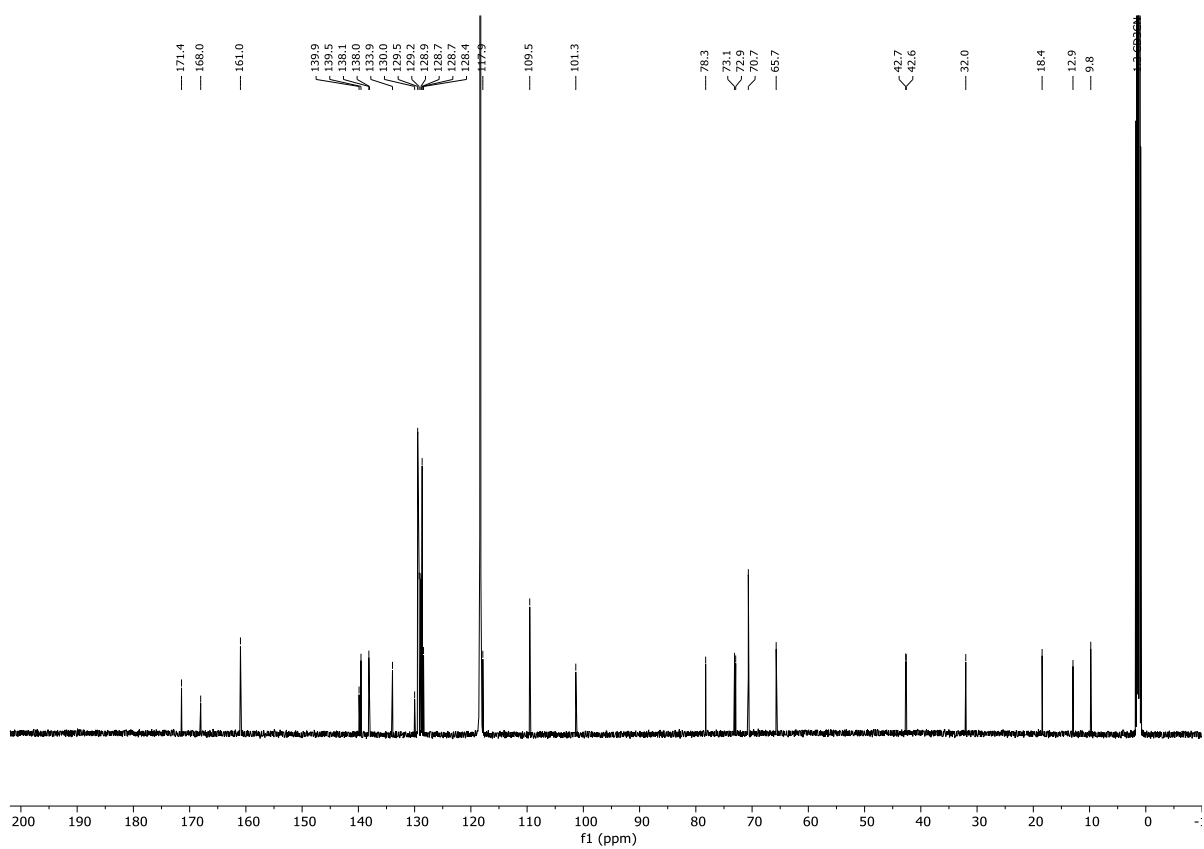
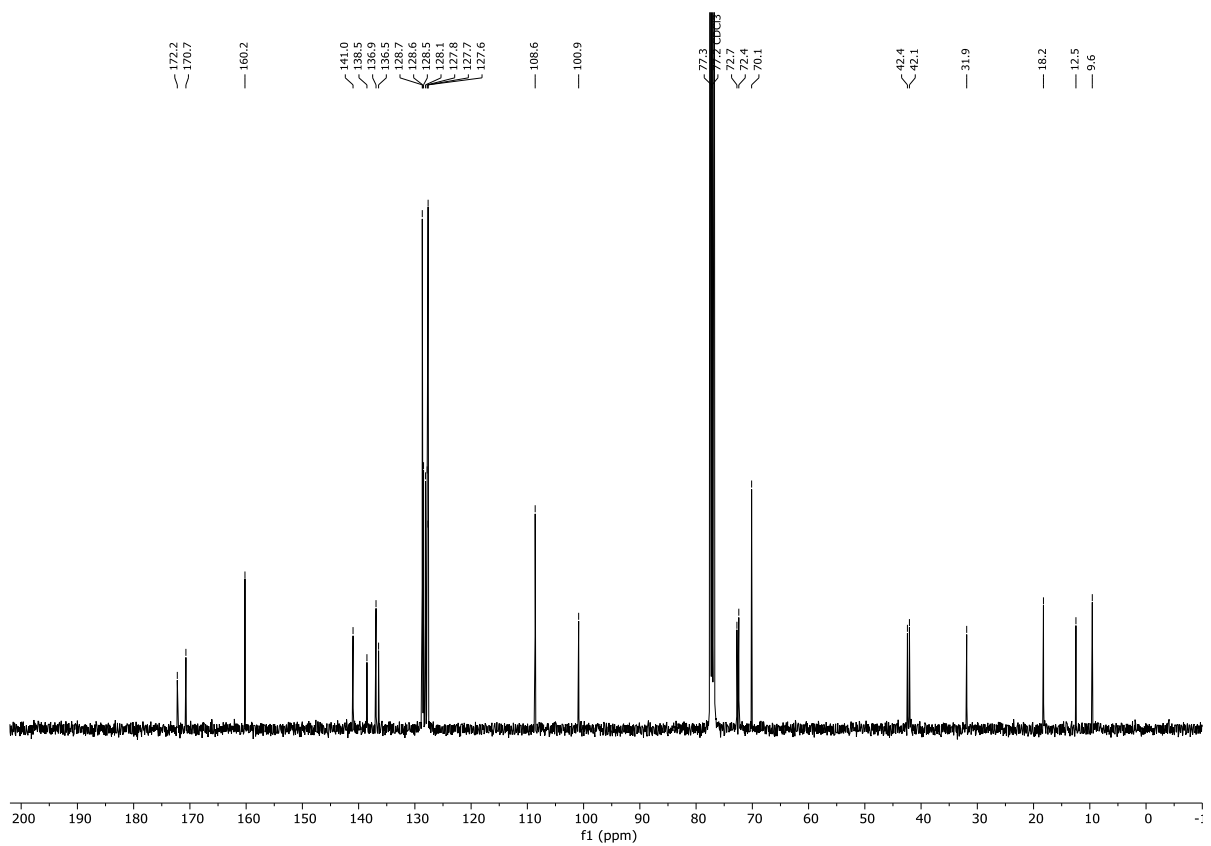
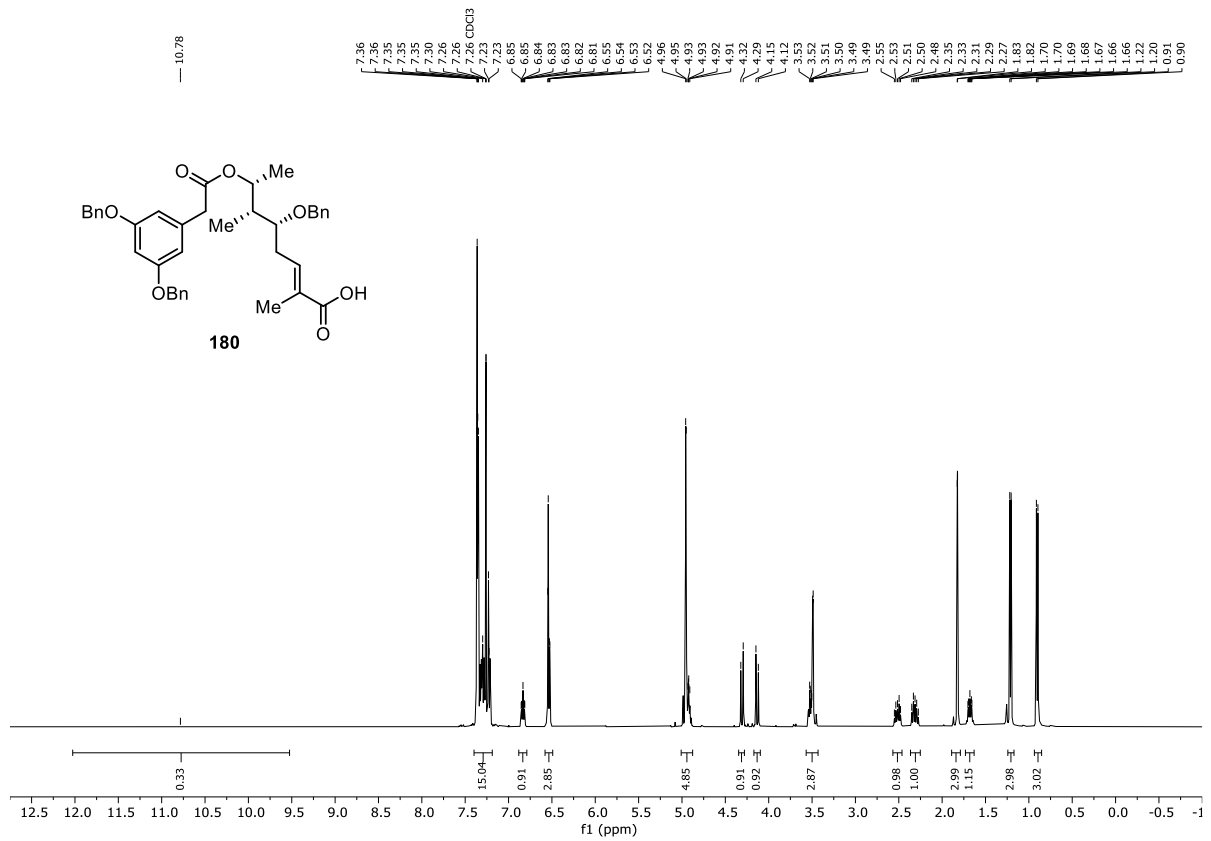


Abbildung 7.40: ¹³C{¹H}-NMR (MeCN-d₃, 151 MHz, 296 K) von (5*R*,6*R*,7*R*,*E*)-5-(Benzyloxy)-7-(2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäureallylester (**179**).



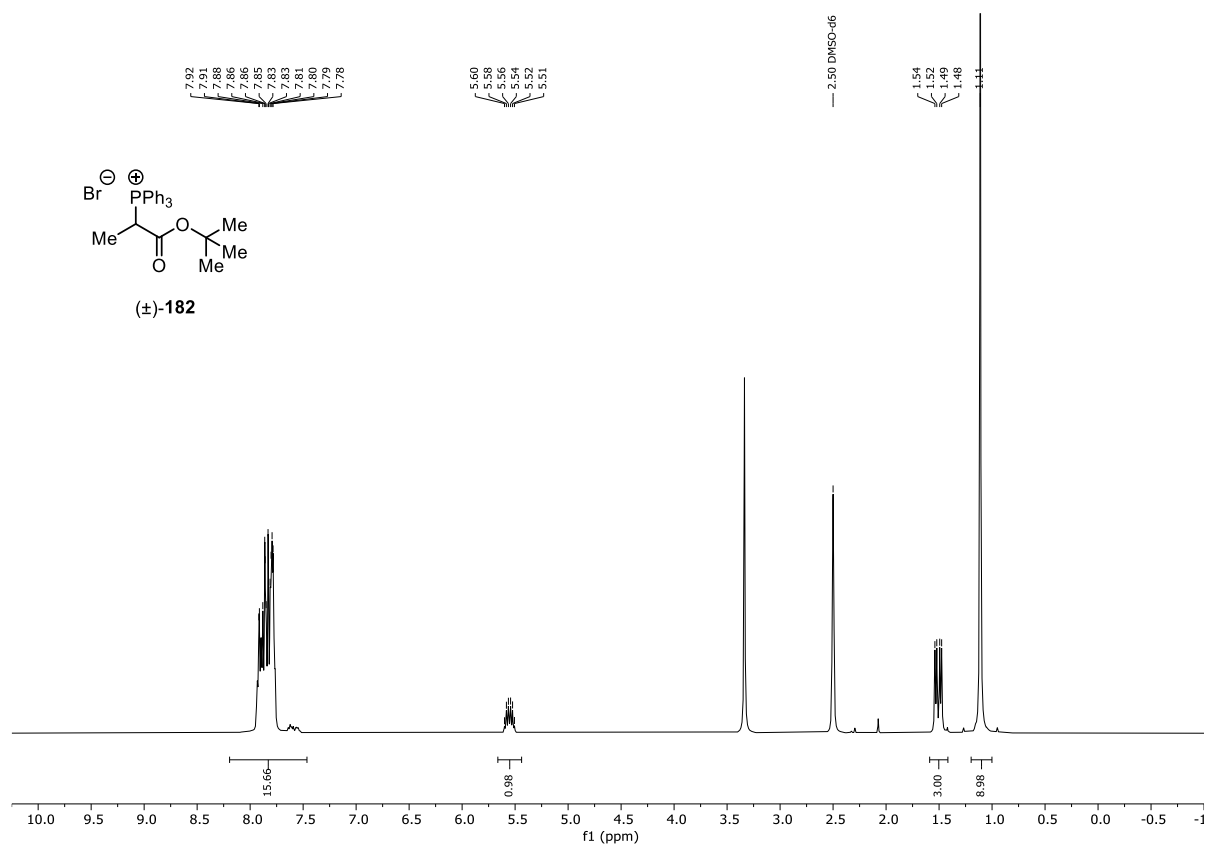


Abbildung 7.43: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, 296 K) von (1-(*tert*-Butoxy)-1-oxopropan-2-yl)triphenylphosphoniumbromid (**182**).

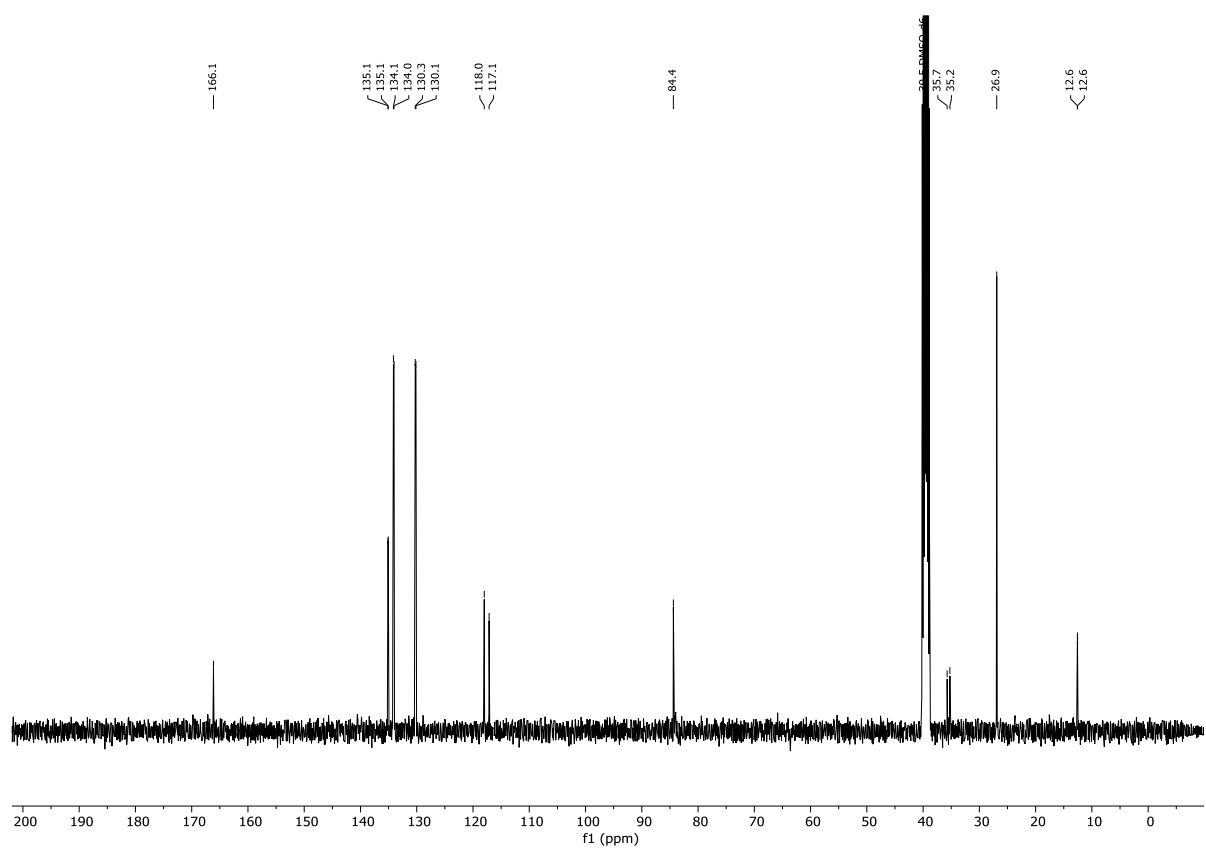


Abbildung 7.44: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz, 296 K) von (1-(*tert*-Butoxy)-1-oxopropan-2-yl)triphenylphosphoniumbromid (**182**).

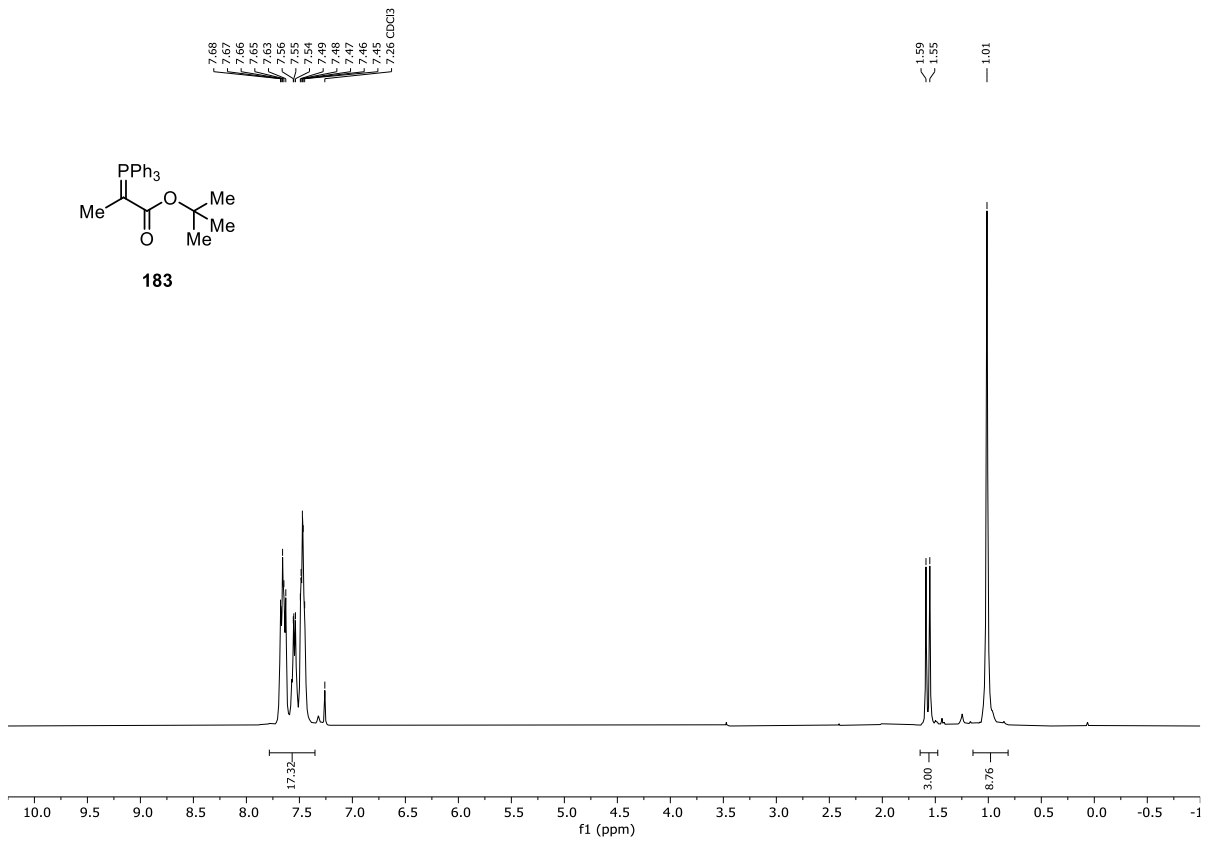


Abbildung 7.45: ¹H-NMR (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von 2-(Triphenylphosphoranylidene)propionsäure-tert-butylester (**183**).

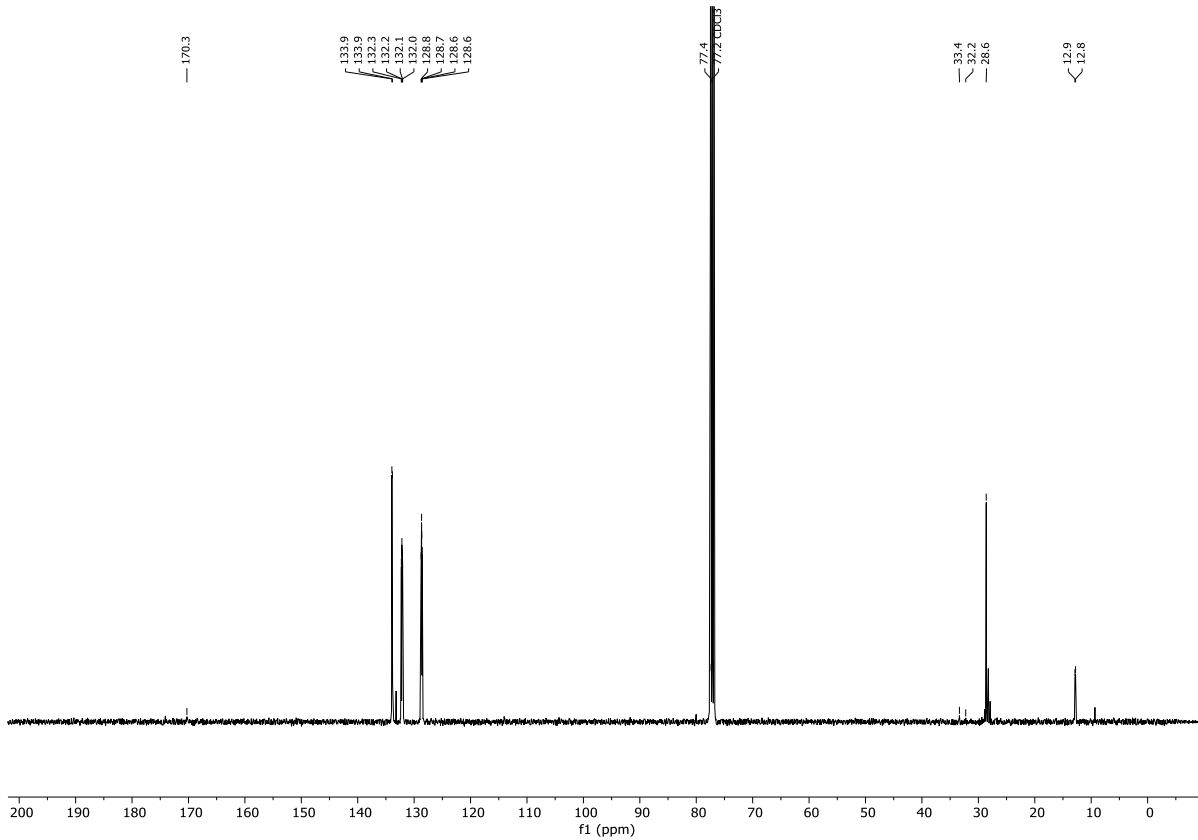


Abbildung 7.46: ¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃-d₁, 101 MHz, 296 K) von 2-(Triphenylphosphoranylidene)propionsäure-tert-butylester (**183**).

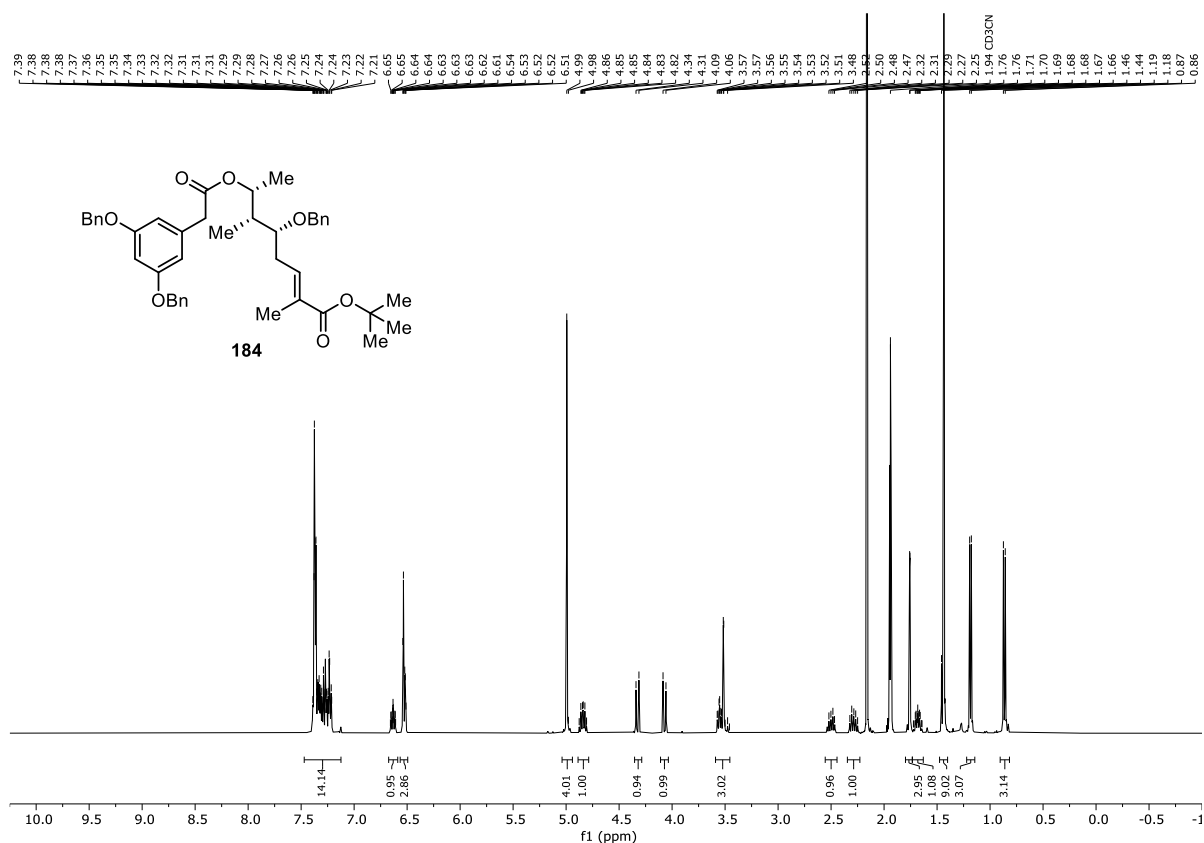


Abbildung 7.47: ¹H-NMR (MeCN-d₃, 400 MHz, 296 K) von *(5R,6R,7R,E)*-5-(Benzyloxy)-7-(2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (**184**).

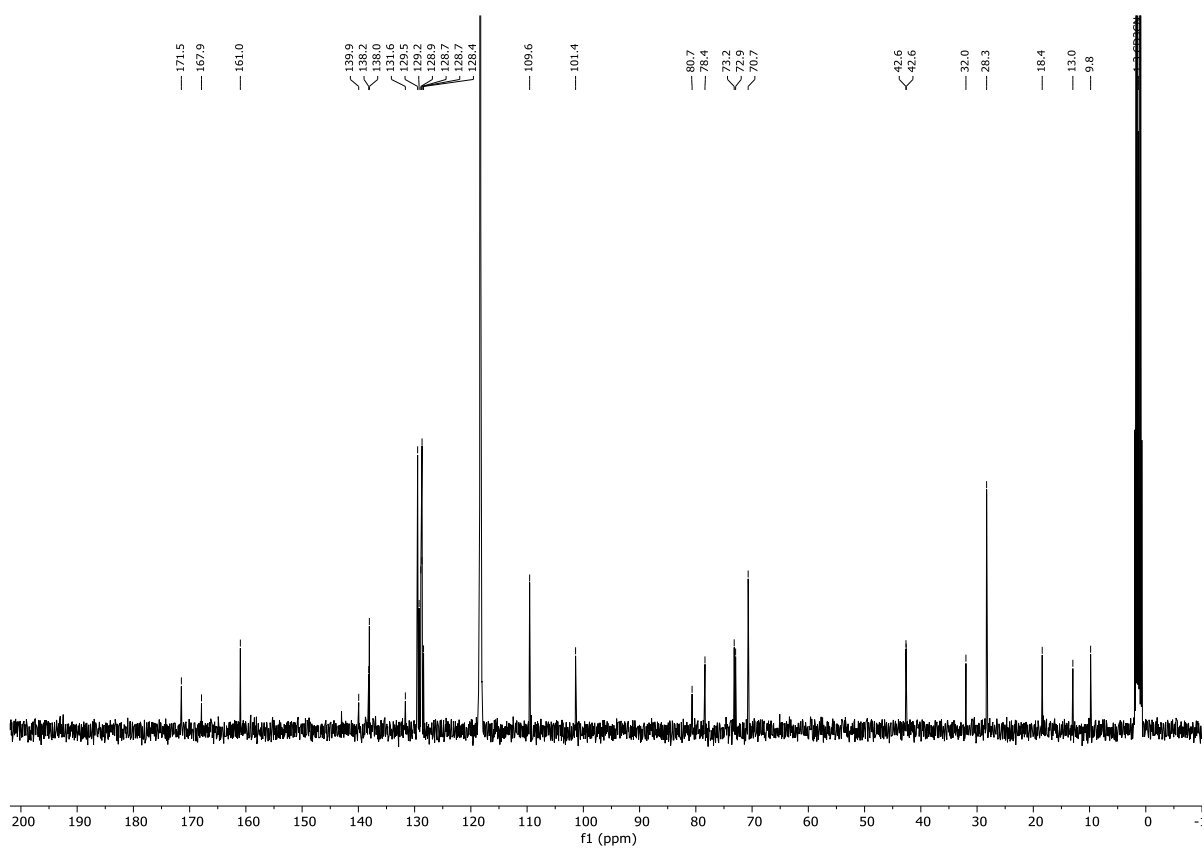


Abbildung 7.48: ¹³C{¹H}-NMR (MeCN-d₃, 101 MHz, 296 K) von *(5R,6R,7R,E)*-5-(Benzyloxy)-7-(2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (**184**).

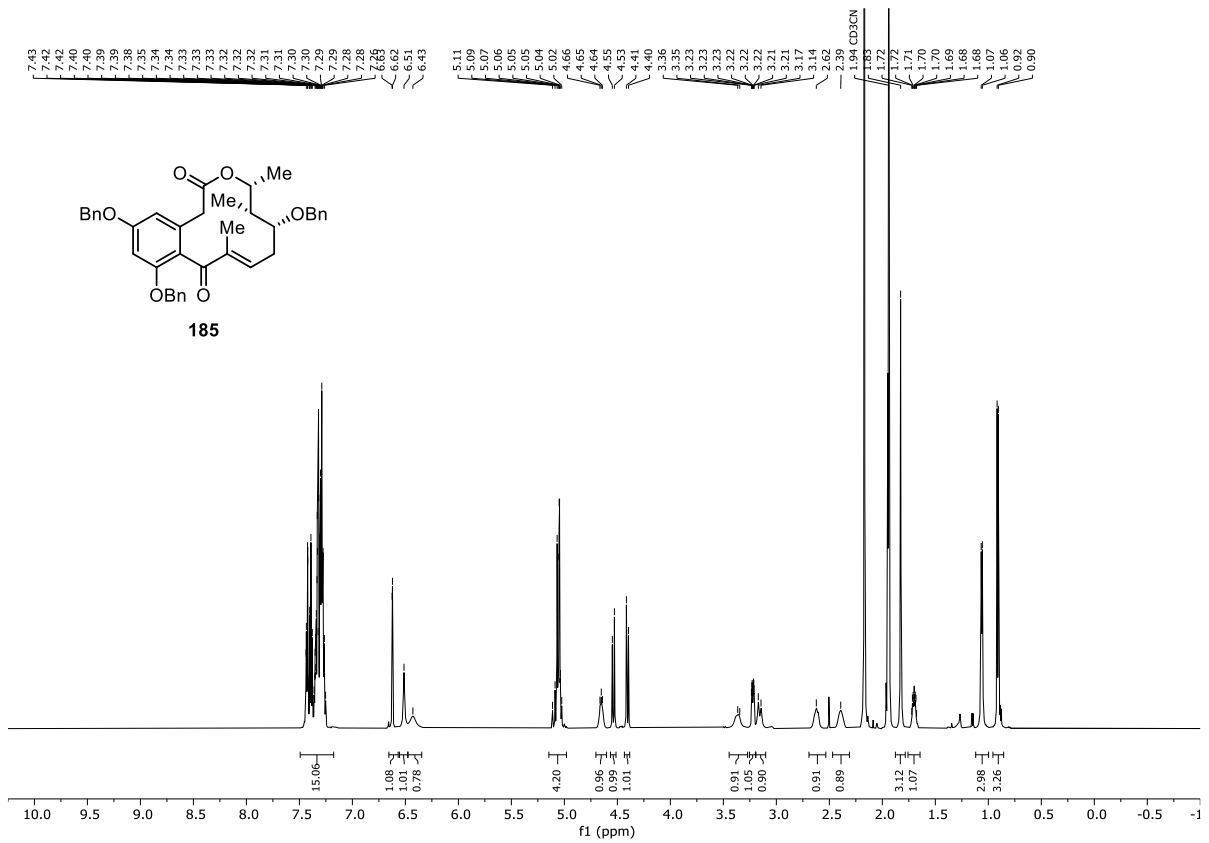


Abbildung 7.49: $^1\text{H-NMR}$ (MeCN-d₃, 600 MHz, 296 K) von (13R,14R,15R)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**185**).

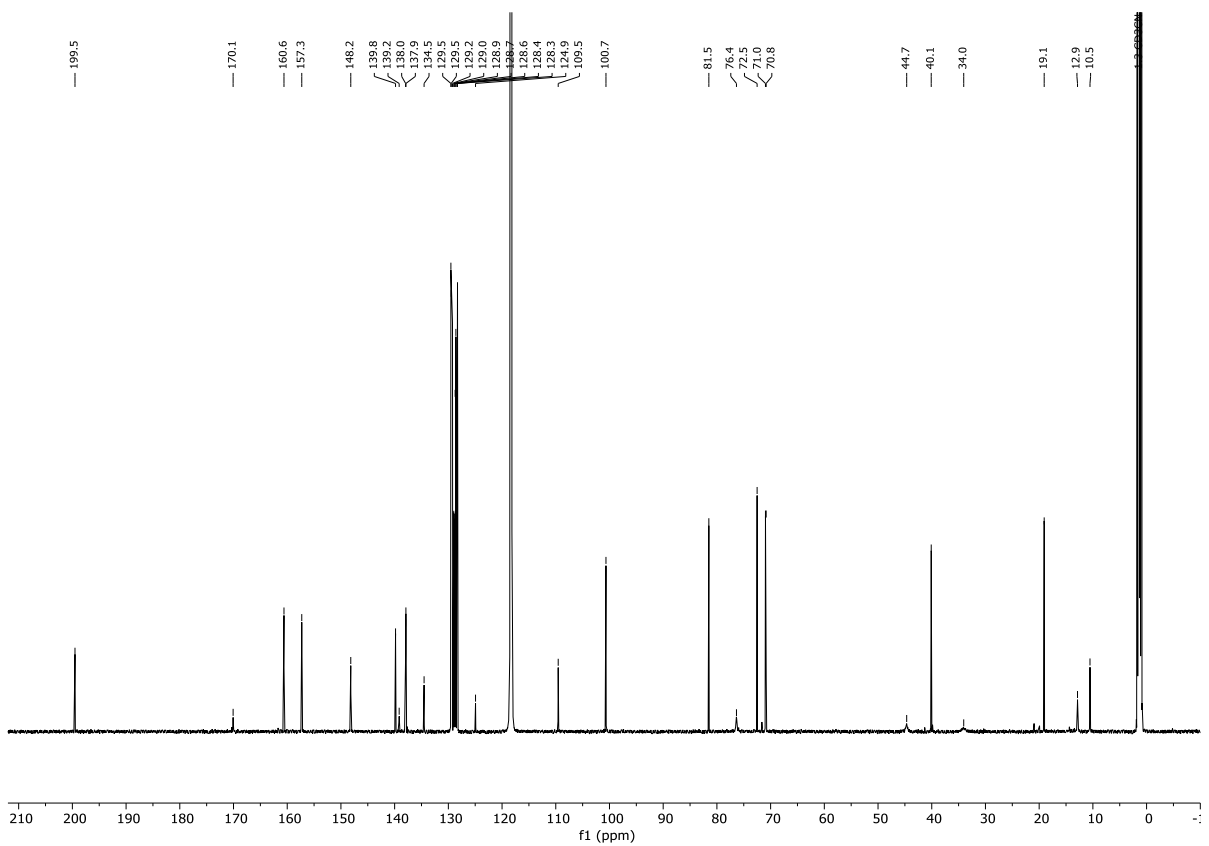


Abbildung 7.50: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (MeCN-d₃, 151 MHz, 296 K) von (13R,14R,15R)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**185**).

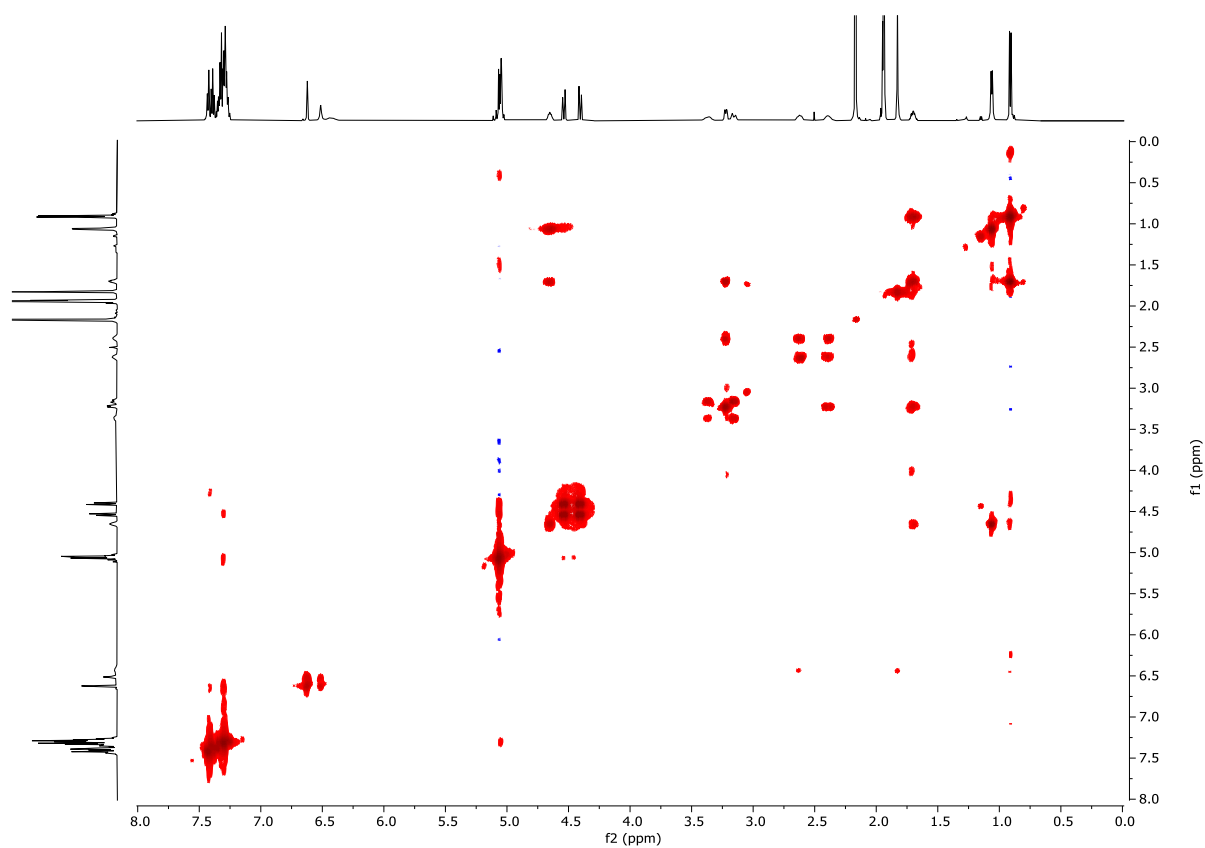


Abbildung 7.51: ^1H - ^1H -COSY (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*R*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**185**).

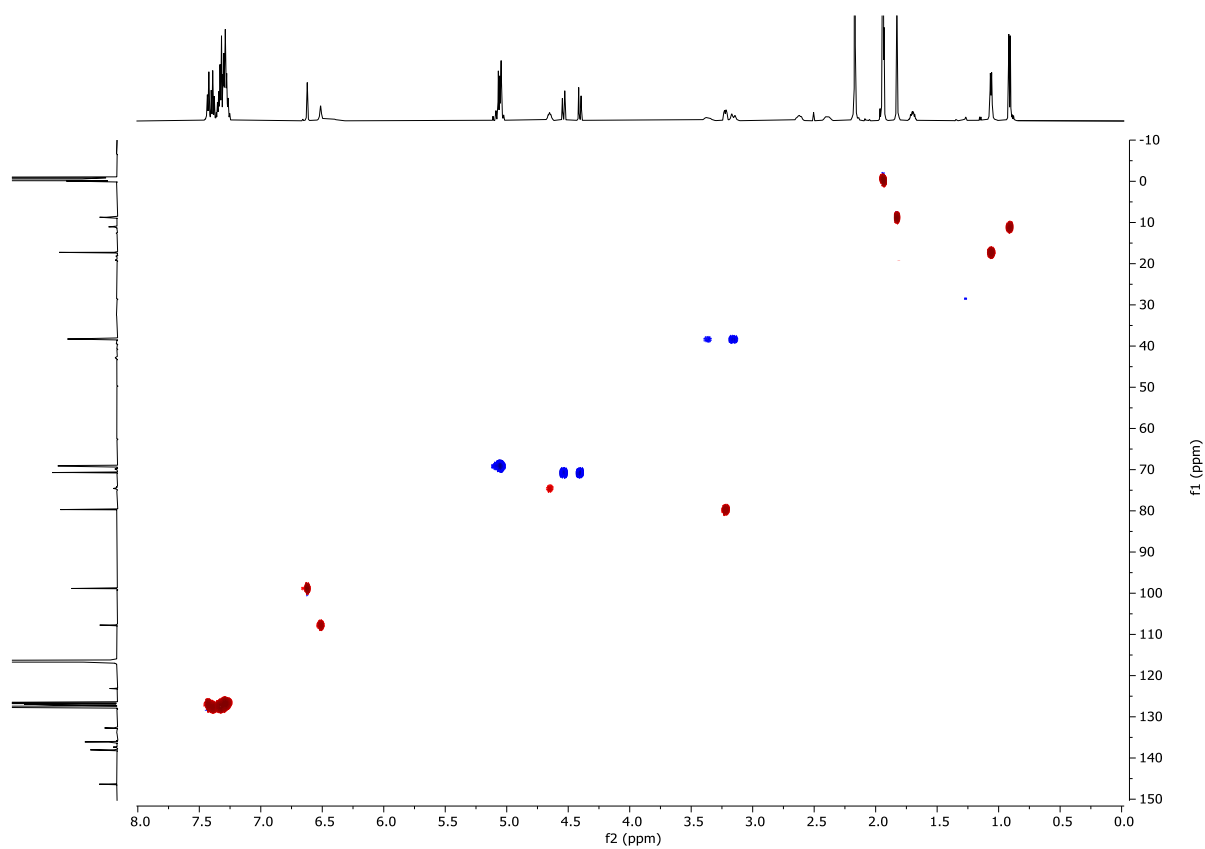


Abbildung 7.52: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*R*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**185**).

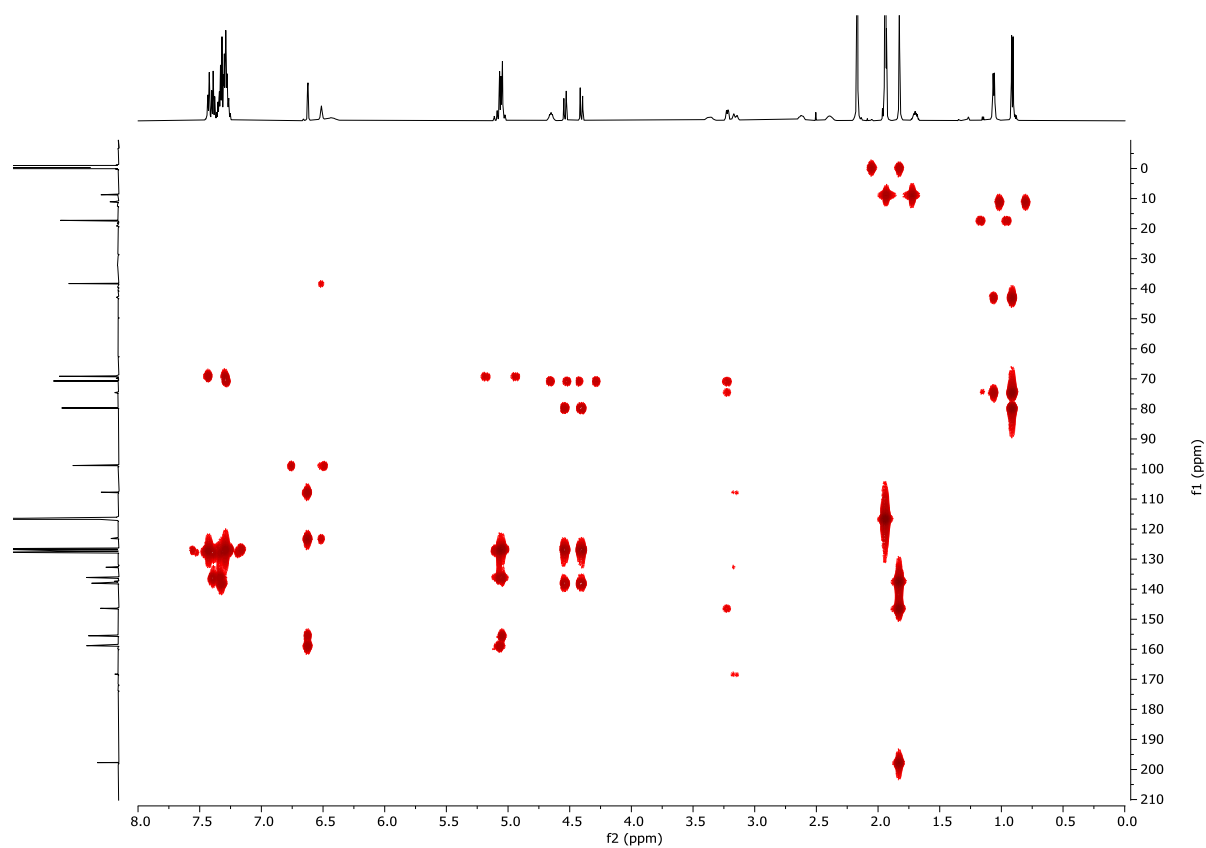


Abbildung 7.53: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*R*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**185**).

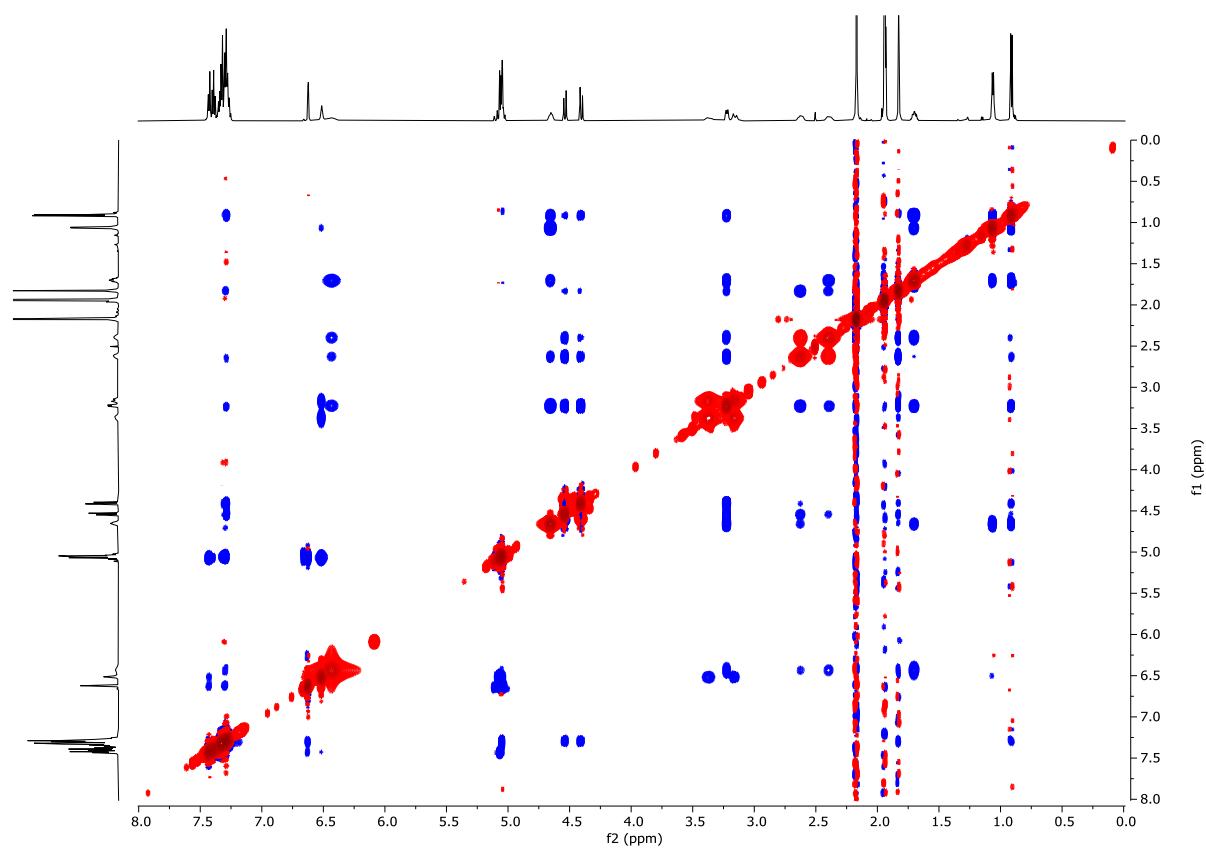


Abbildung 7.54: ^1H - ^1H -NOESY (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*R*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**185**).

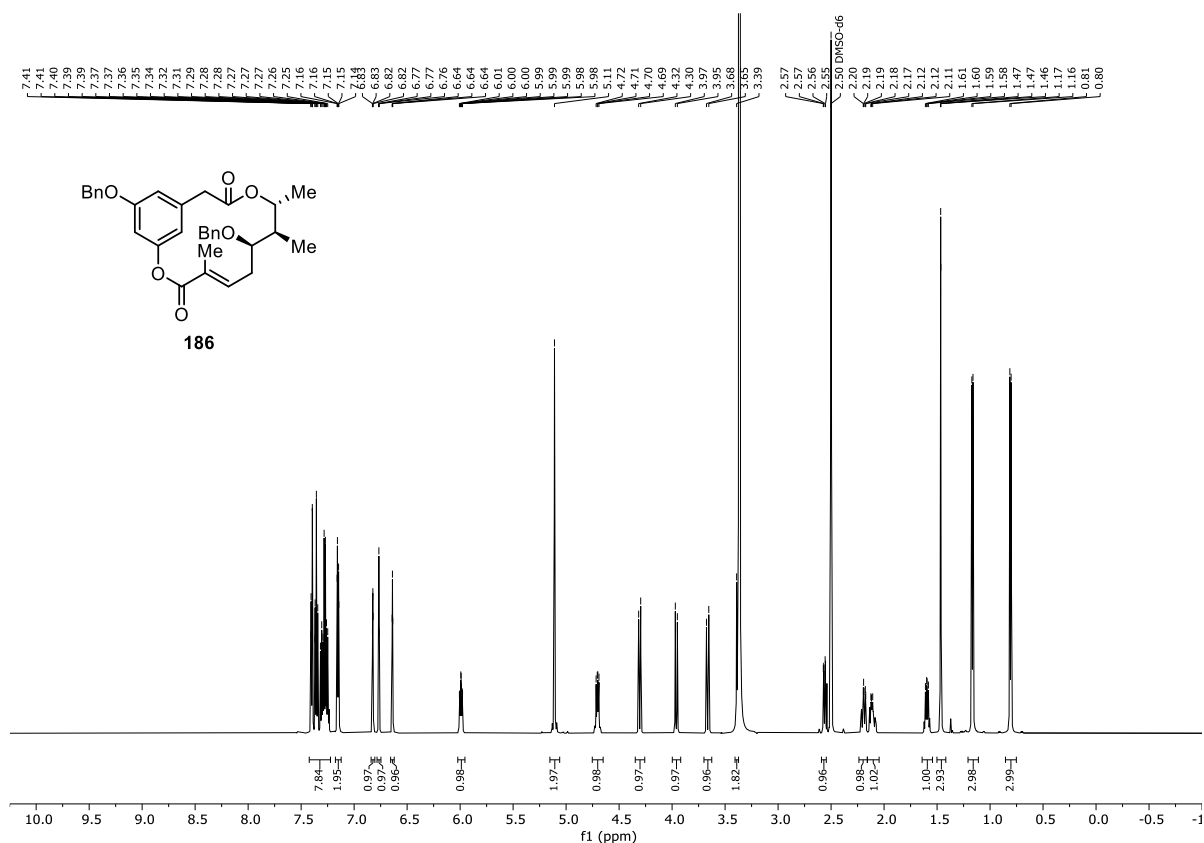


Abbildung 7.55: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (7*R*,8*R*,9*R*,*E*)-1⁵,7-Bis(benzyloxy)-4,8,9-trimethyl-2,10-dioxa-1(1,3)-benzenacyclododecaphan-4-en-3,11-dion (**186**).

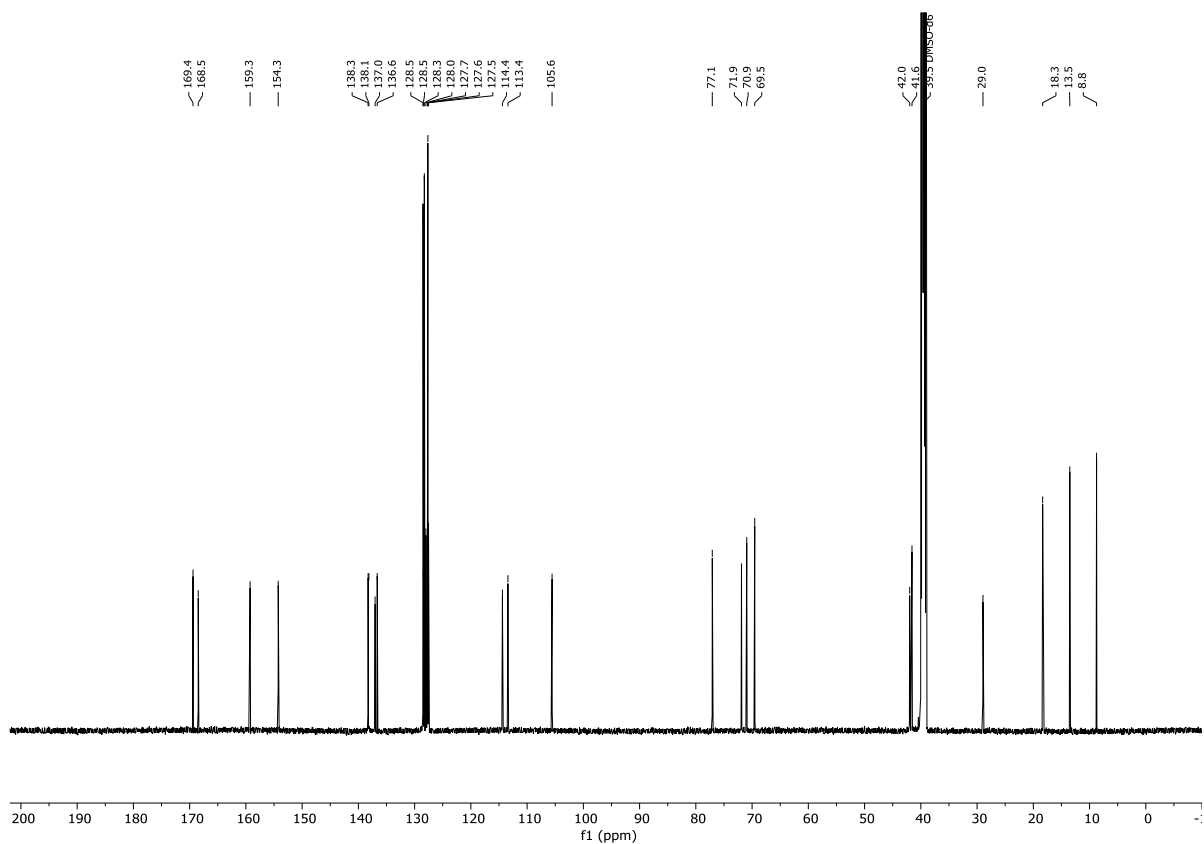


Abbildung 7.56: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz, 296 K) von (7*R*,8*R*,9*R*,*E*)-1⁵,7-Bis(benzyloxy)-4,8,9-trimethyl-2,10-dioxa-1(1,3)-benzenacyclododecaphan-4-en-3,11-dion (**186**).

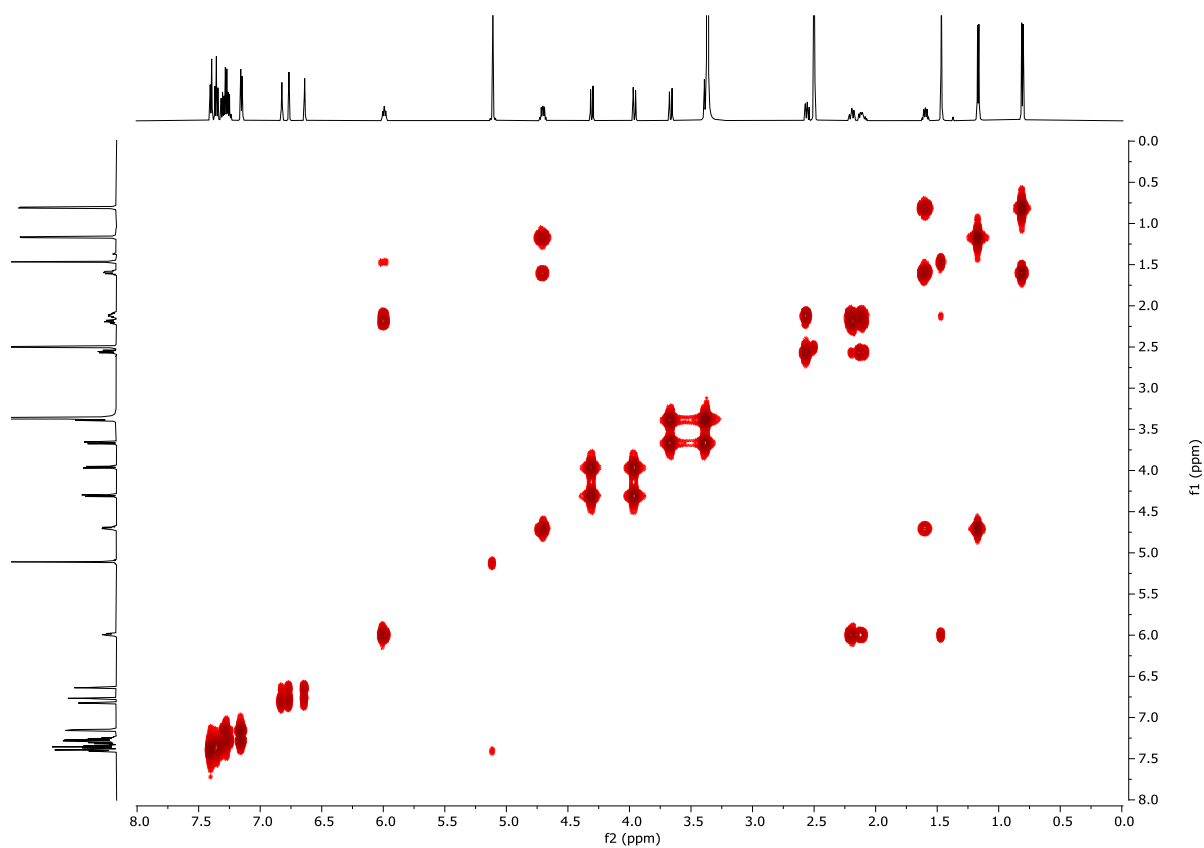


Abbildung 7.57: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (7*R*,8*R*,9*R*,*E*)-1⁵,7-Bis(benzyloxy)-4,8,9-trimethyl-2,10-dioxa-1(1,3)-benzenacyclododecaphan-4-en-3,11-dion (**186**).

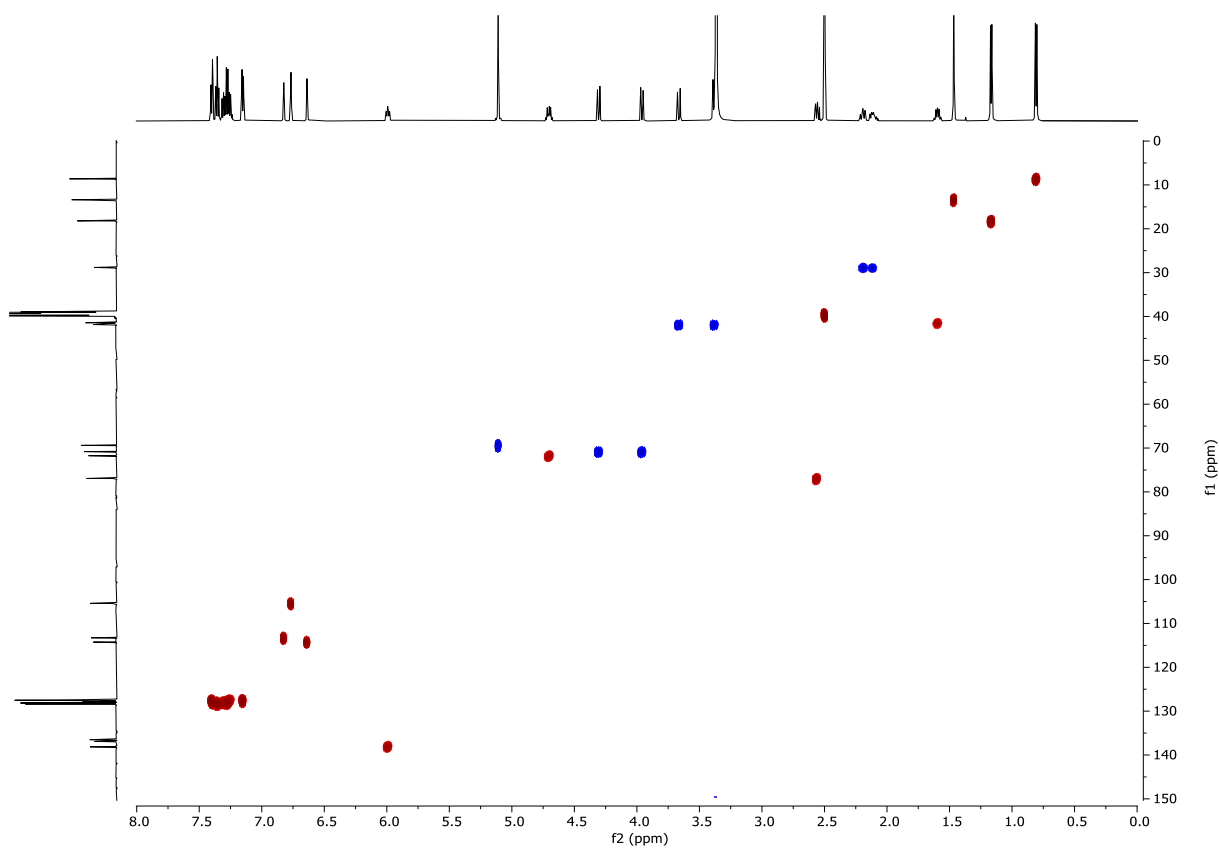


Abbildung 7.58: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (7*R*,8*R*,9*R*,*E*)-1⁵,7-Bis(benzyloxy)-4,8,9-trimethyl-2,10-dioxa-1(1,3)-benzenacyclododecaphan-4-en-3,11-dion (**186**).

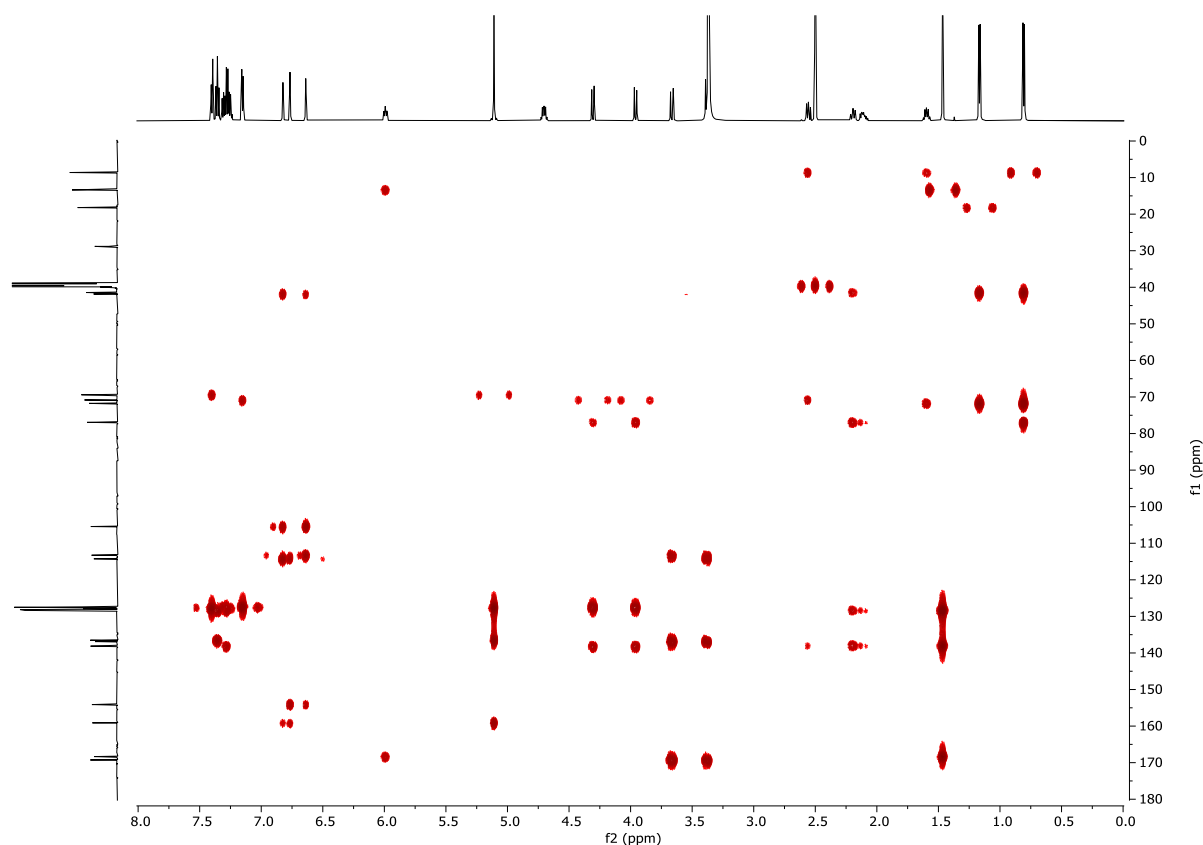


Abbildung 7.59: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (7*R*,8*R*,9*R*,*E*)-1⁵,7-Bis(benzyloxy)-4,8,9-trimethyl-2,10-dioxa-1(1,3)-benzenacyclododecaphan-4-en-3,11-dion (**186**).

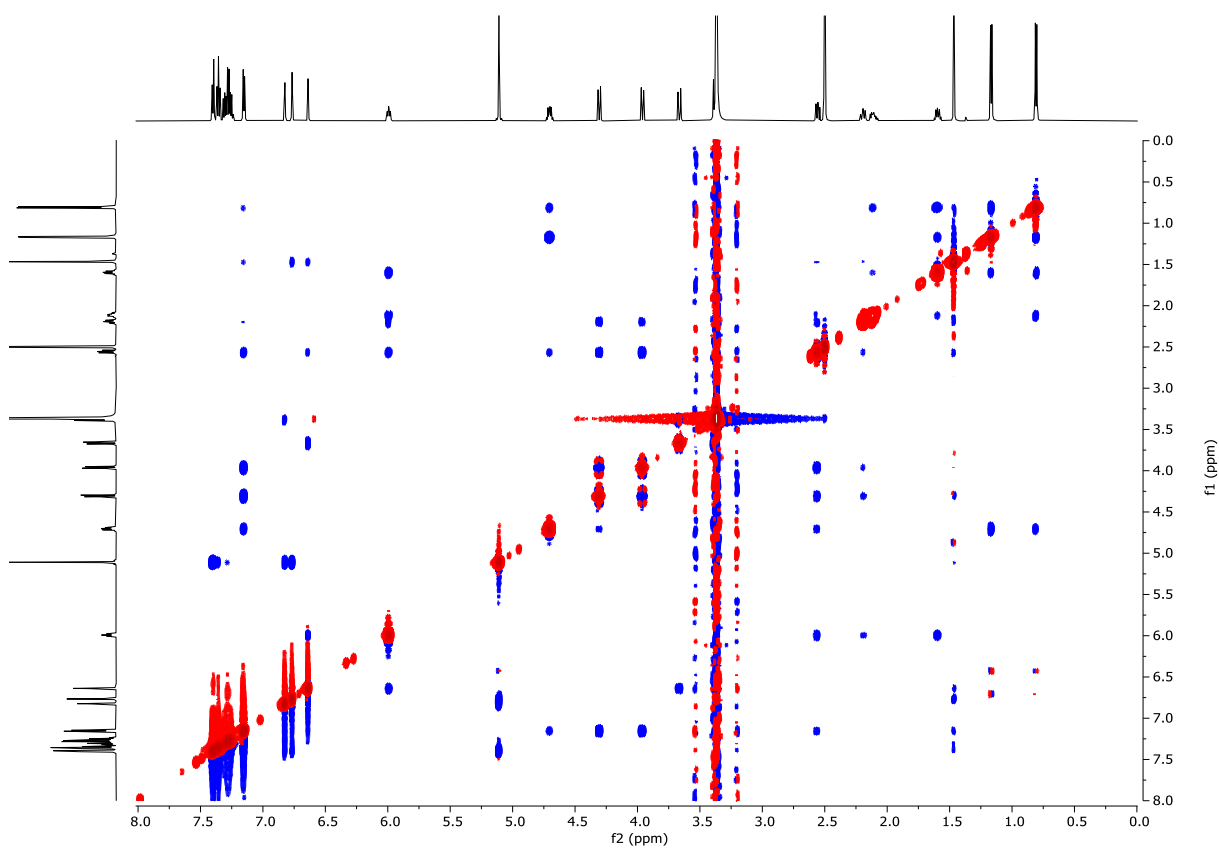


Abbildung 7.60: ^1H - ^1H -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (7*R*,8*R*,9*R*,*E*)-1⁵,7-Bis(benzyloxy)-4,8,9-trimethyl-2,10-dioxa-1(1,3)-benzenacyclododecaphan-4-en-3,11-dion (**186**).

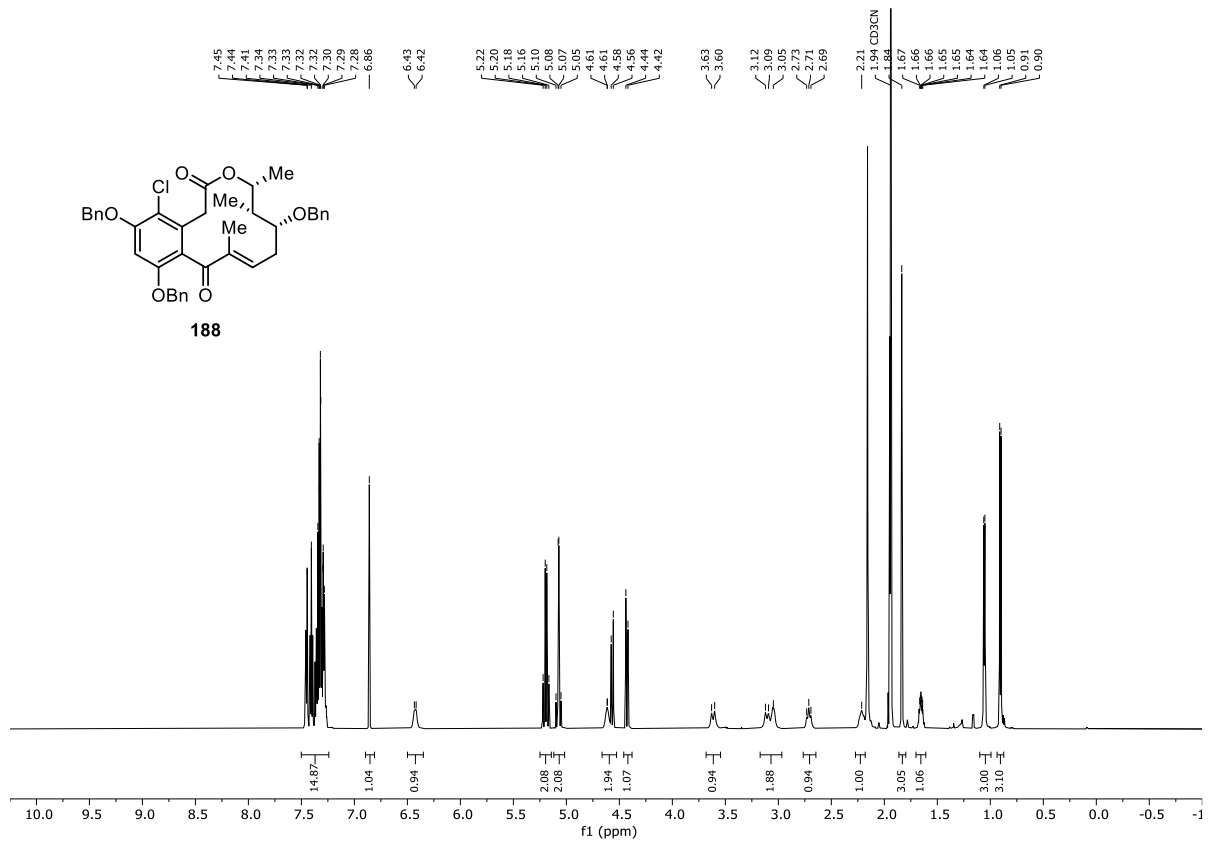


Abbildung 7.61: ¹H-NMR (MeCN-d₃, 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*R*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**188**).

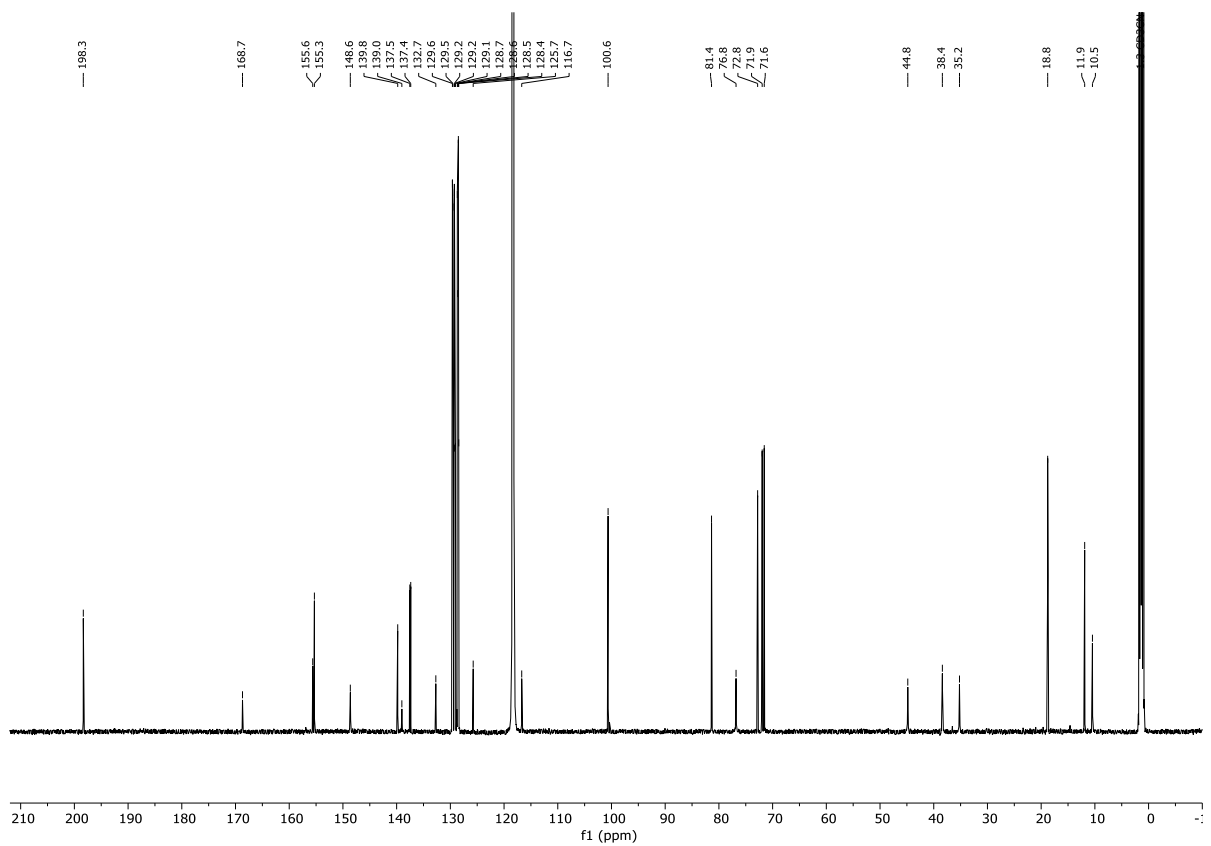


Abbildung 7.62: ¹³C{¹H}-NMR (MeCN-d₃, 151 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*R*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**188**).

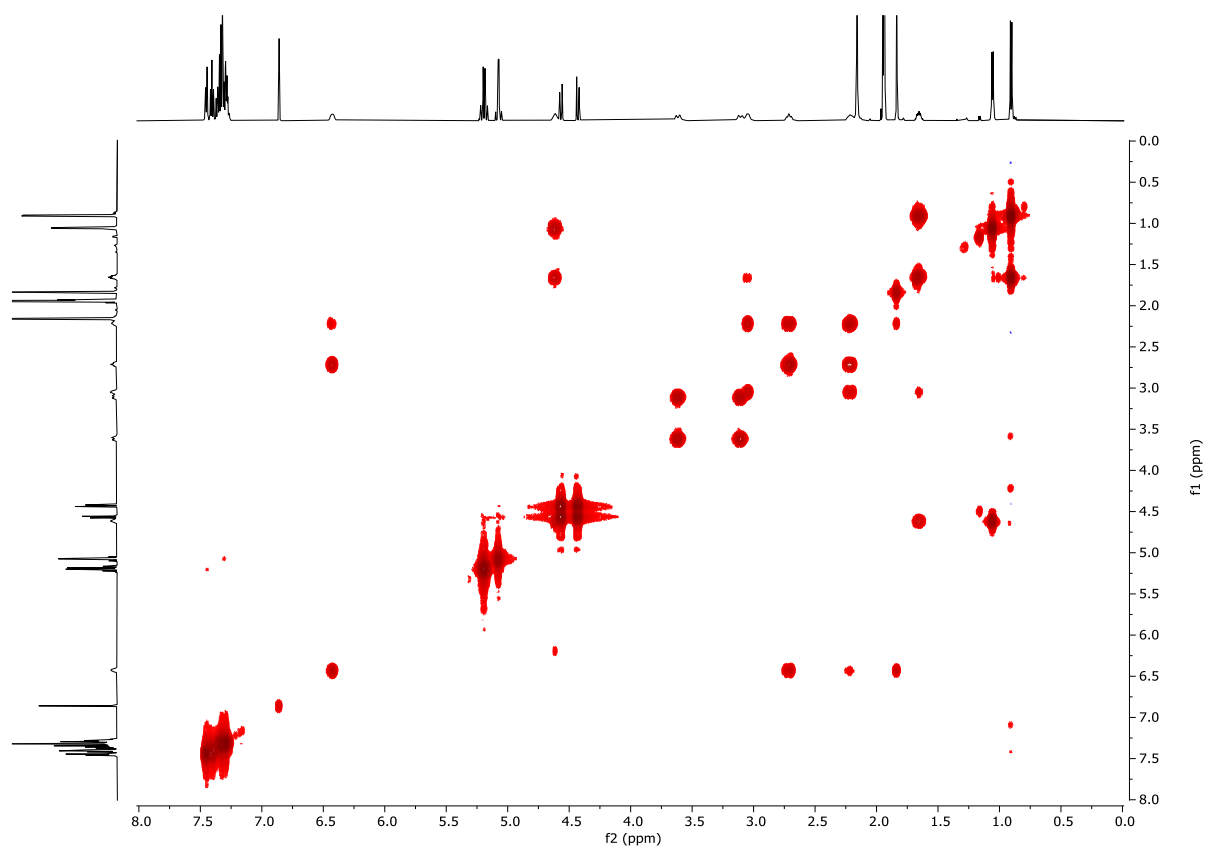


Abbildung 7.63: ^1H - ^1H -COSY (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*R*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**188**).

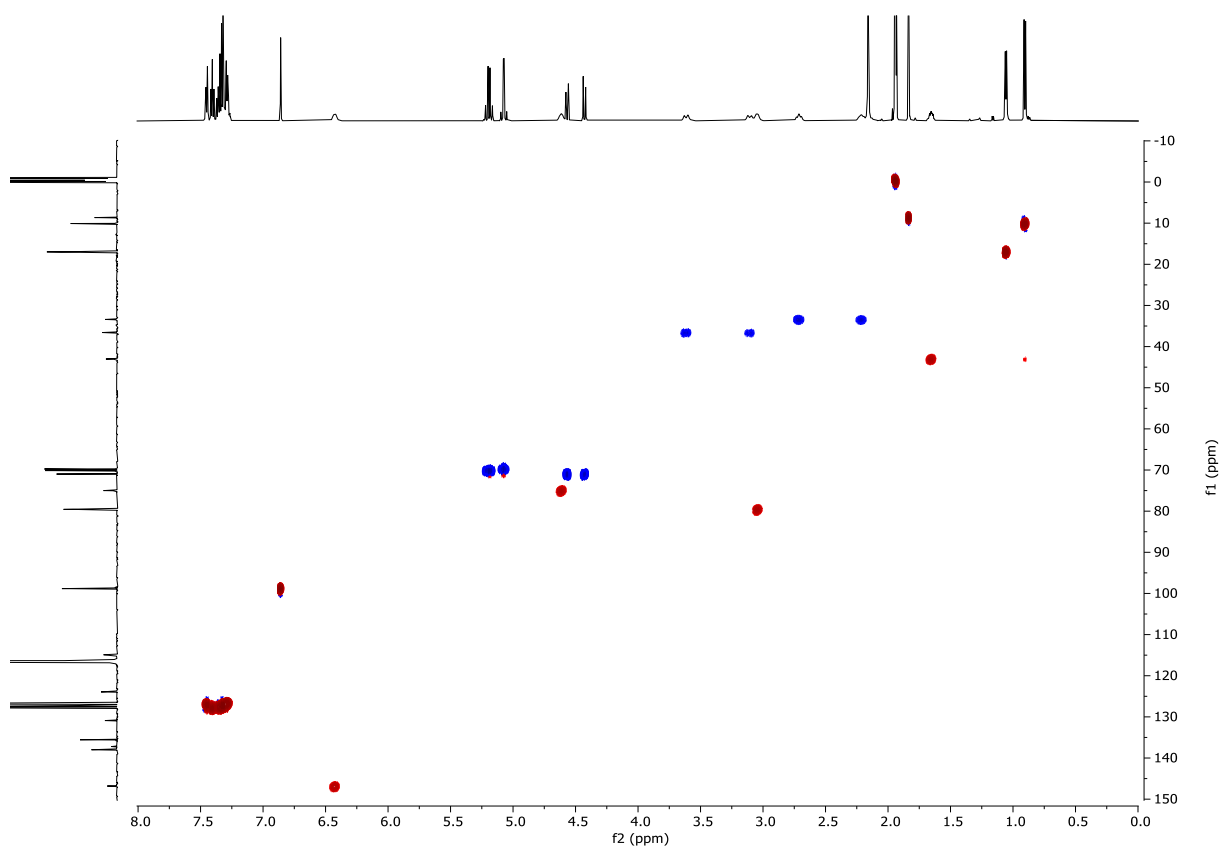


Abbildung 7.64: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*R*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**188**).

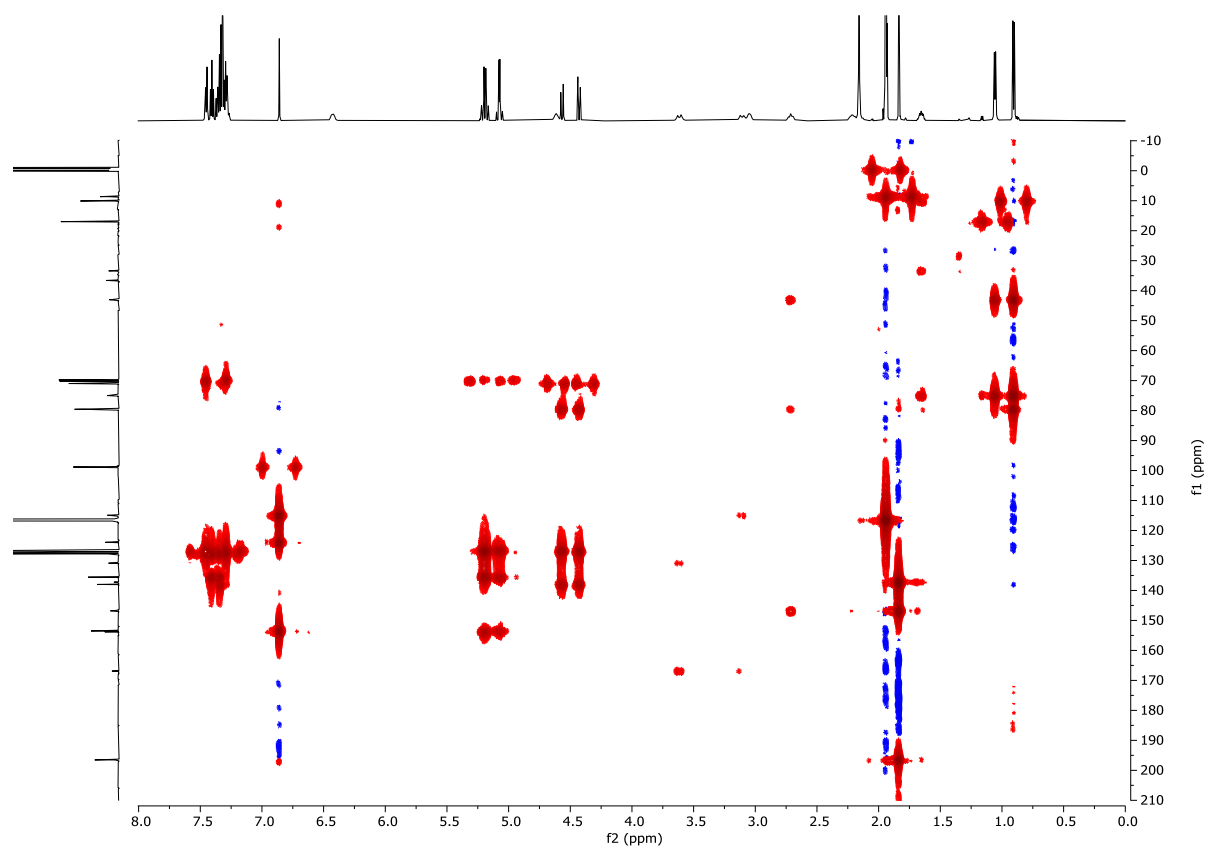


Abbildung 7.65: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*R*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**188**).

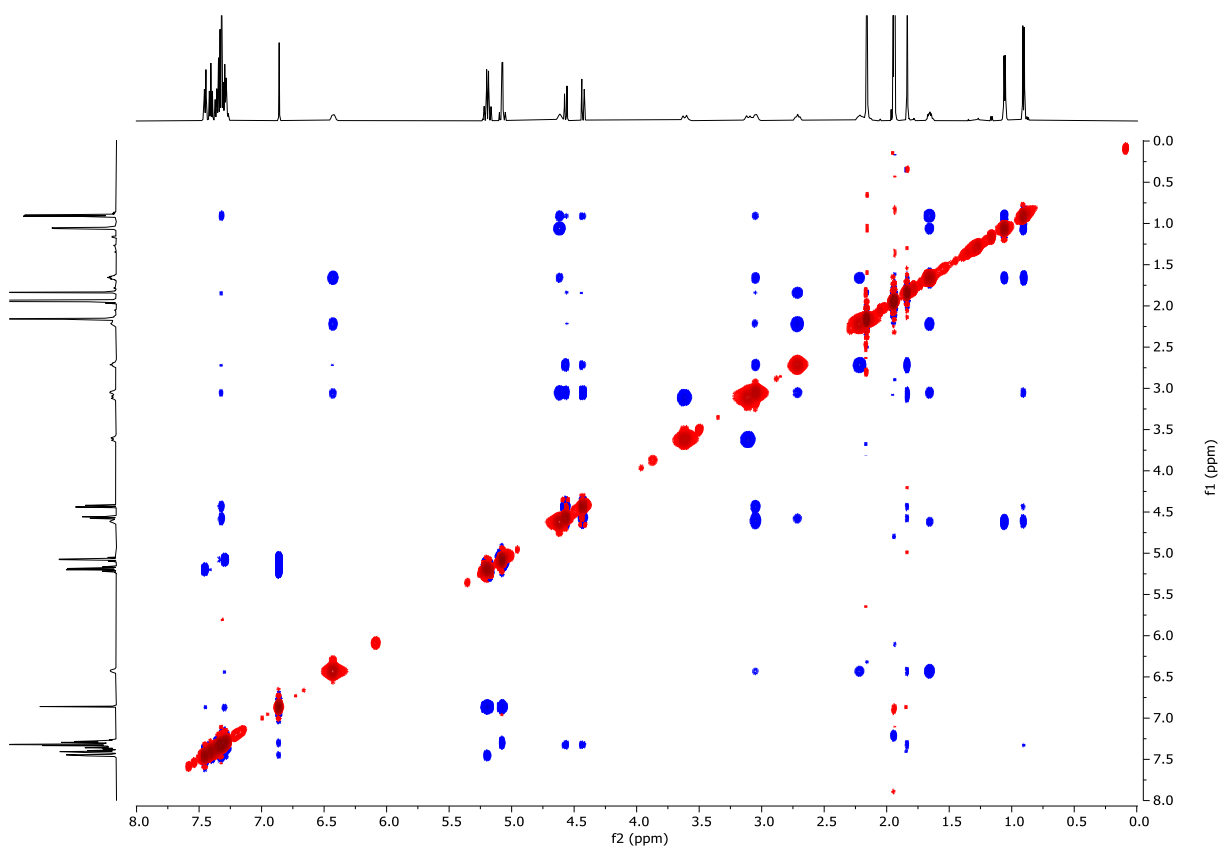


Abbildung 7.66: ^1H - ^1H -NOESY (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*R*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**188**).

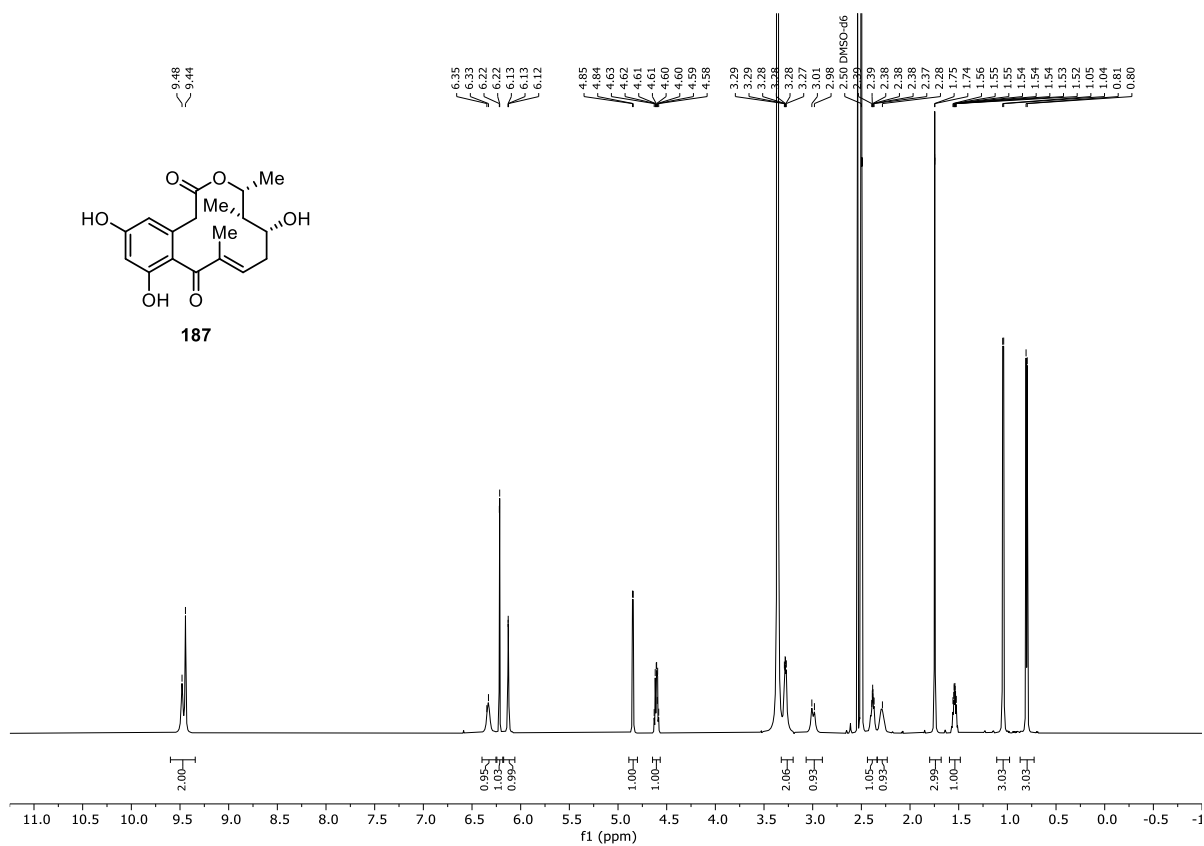


Abbildung 7.67: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13R,14S,15R)-4-Dechlor-13-hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**187**).

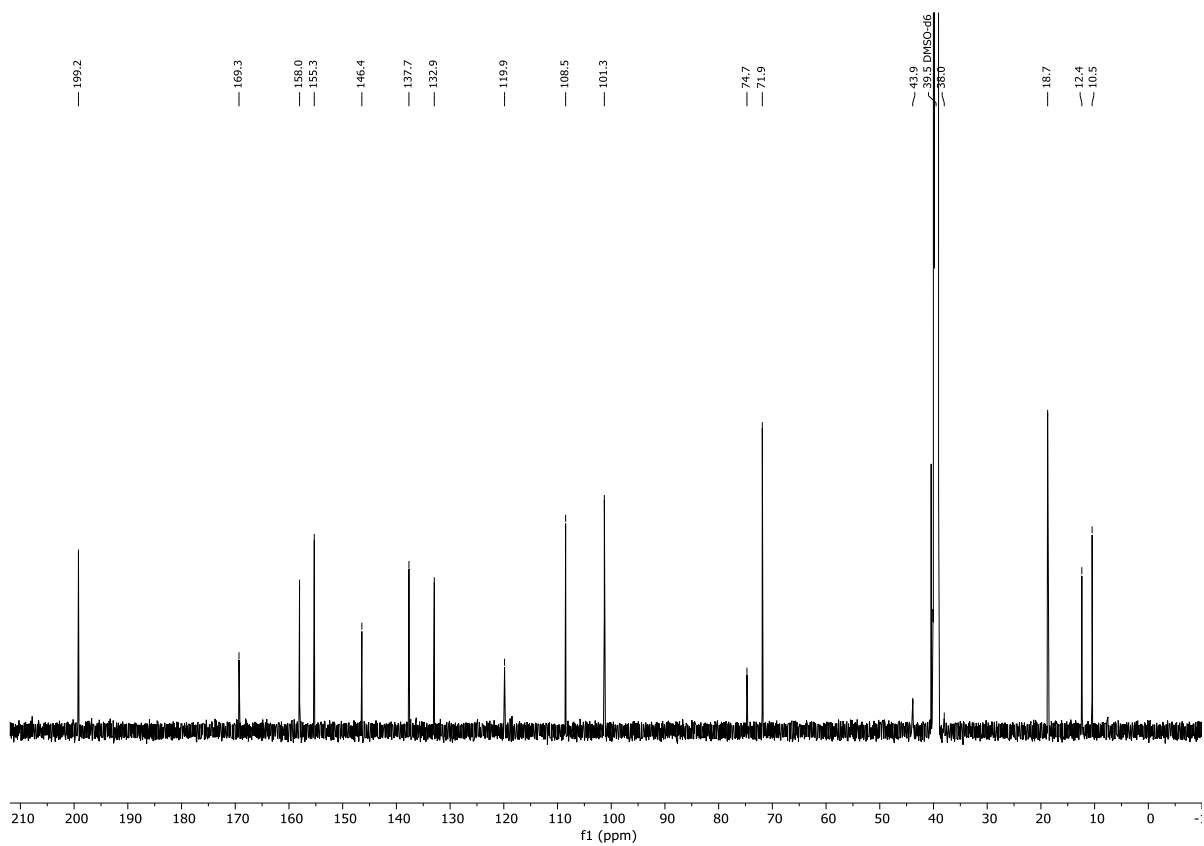


Abbildung 7.68: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz, 296 K) von (13R,14S,15R)-4-Dechlor-13-hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**187**).

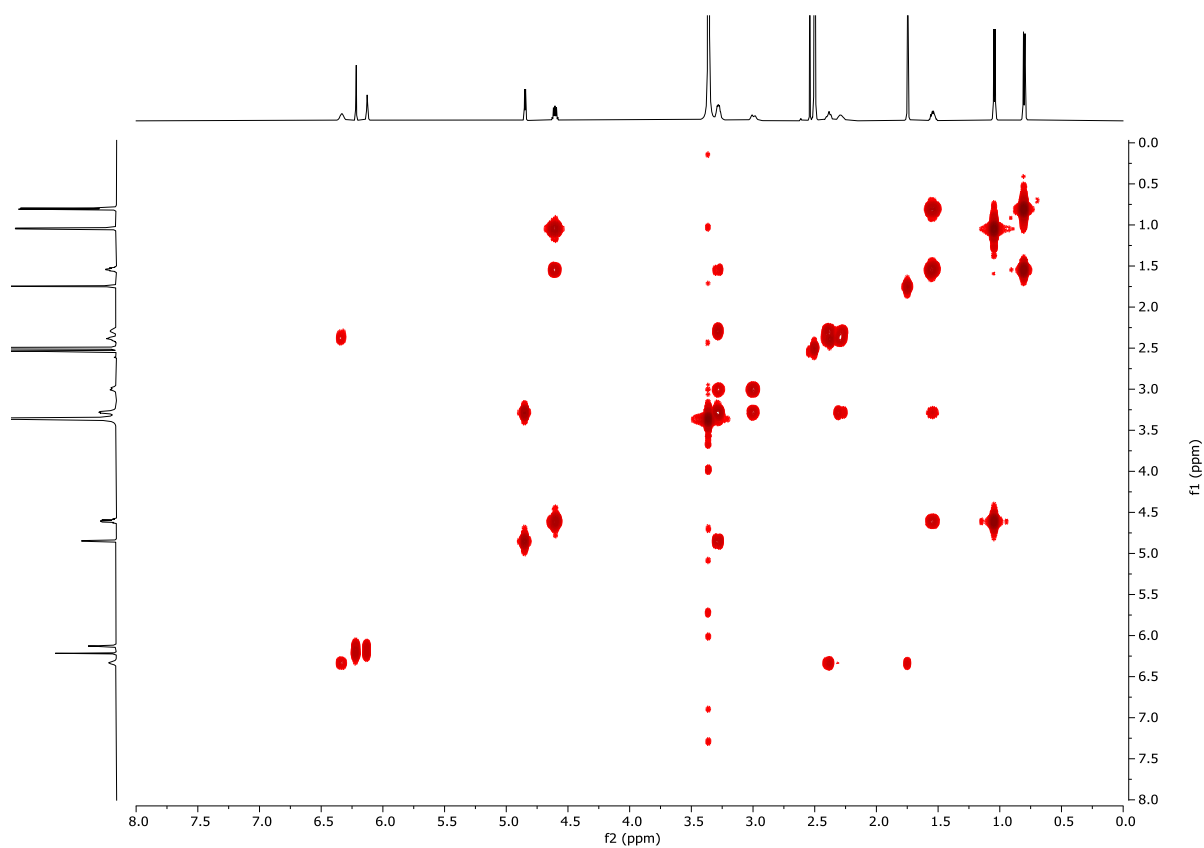


Abbildung 7.69: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*S*,15*R*)-4-Dechlor-13-hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**187**).

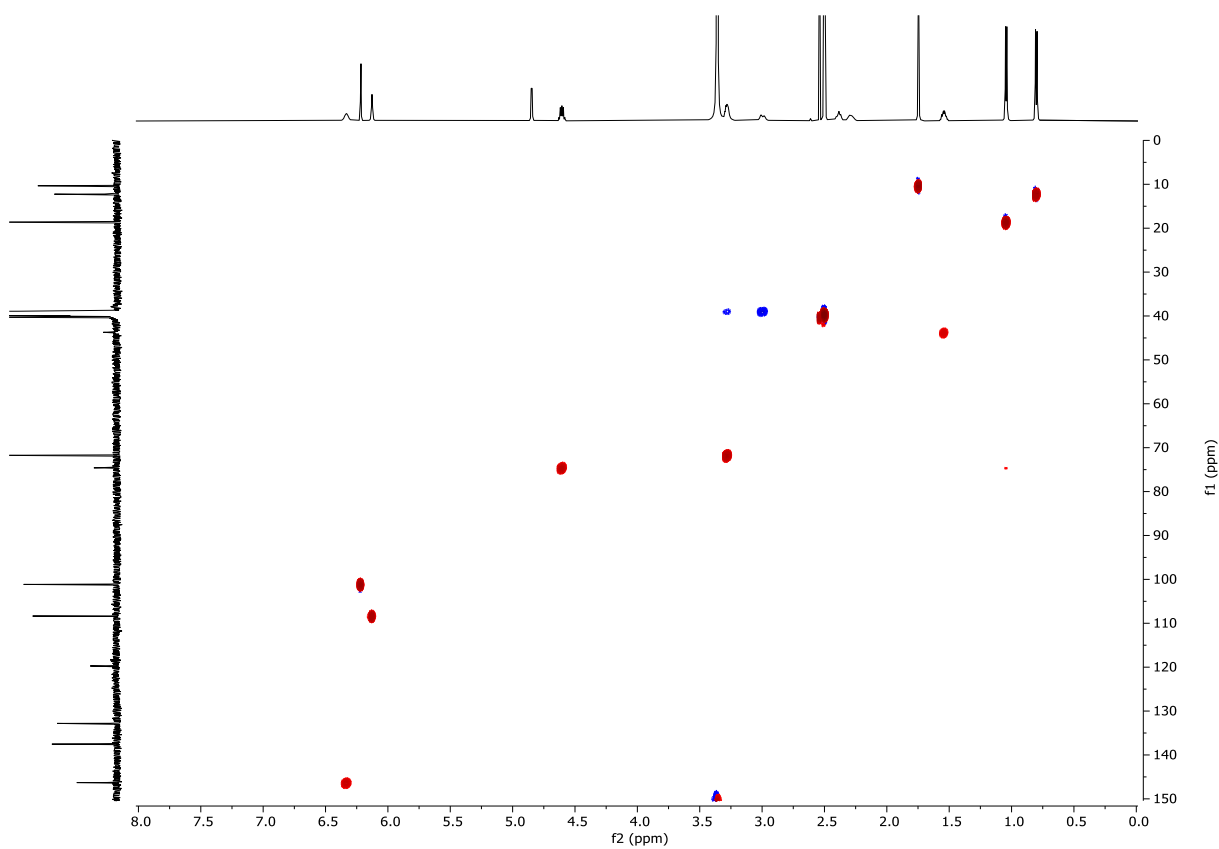


Abbildung 7.70: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*S*,15*R*)-4-Dechlor-13-hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**187**).

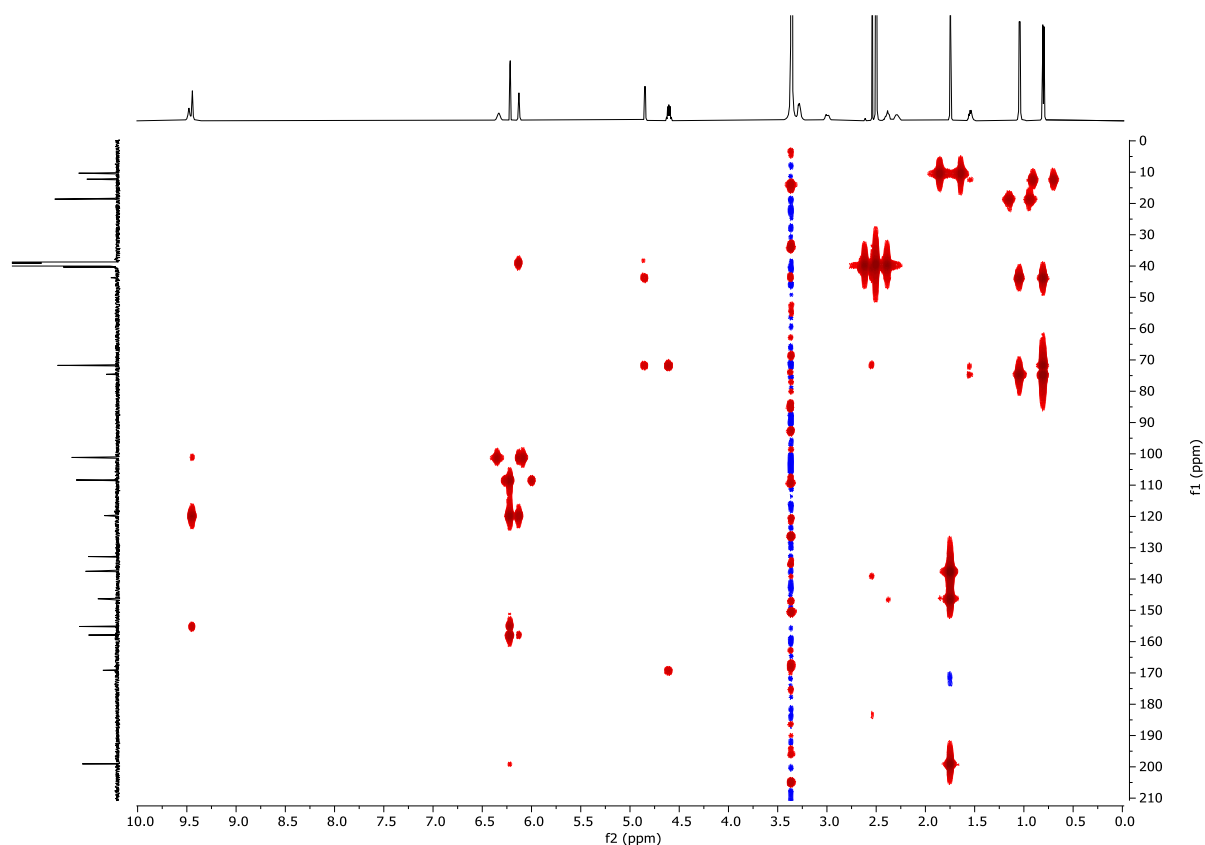


Abbildung 7.71: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*S*,15*R*)-4-Dechlor-13-hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**187**).

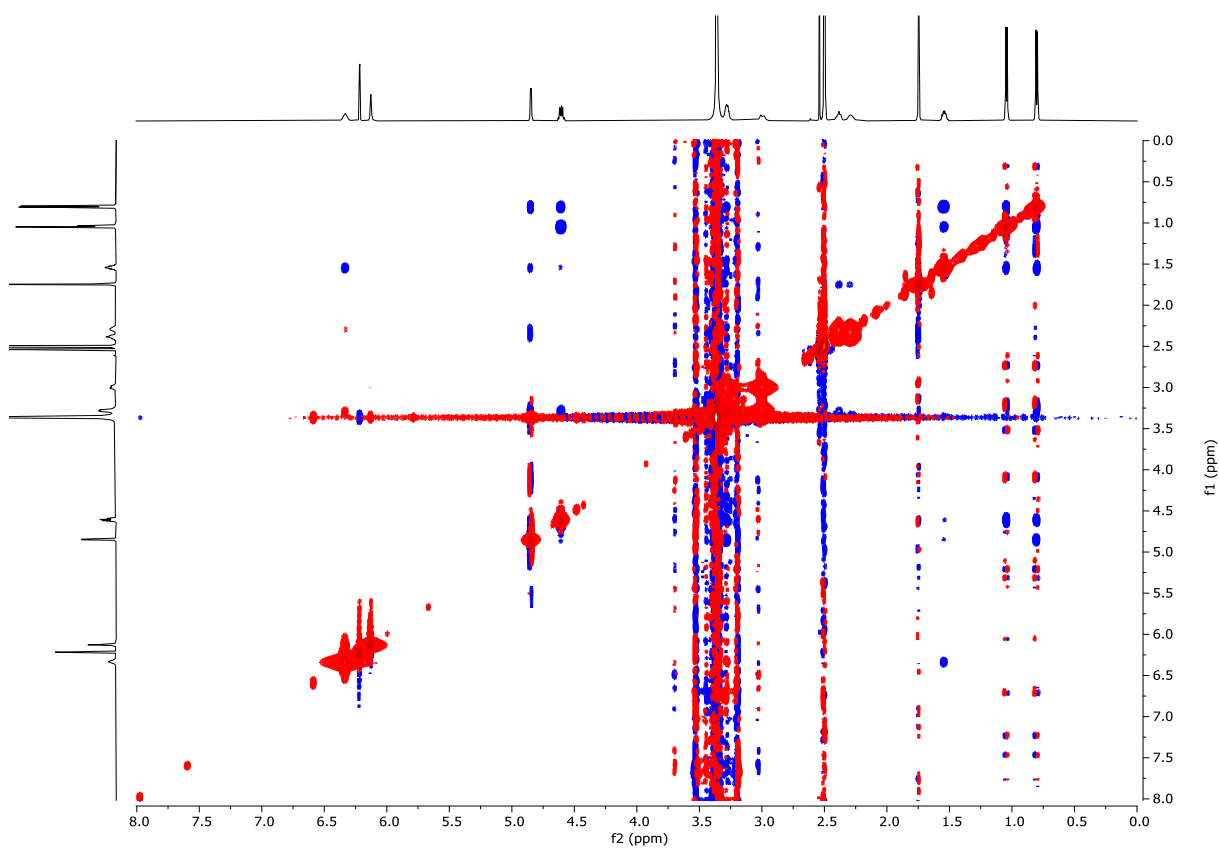


Abbildung 7.72: ^1H - ^1H -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*S*,15*R*)-4-Dechlor-13-hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**187**).

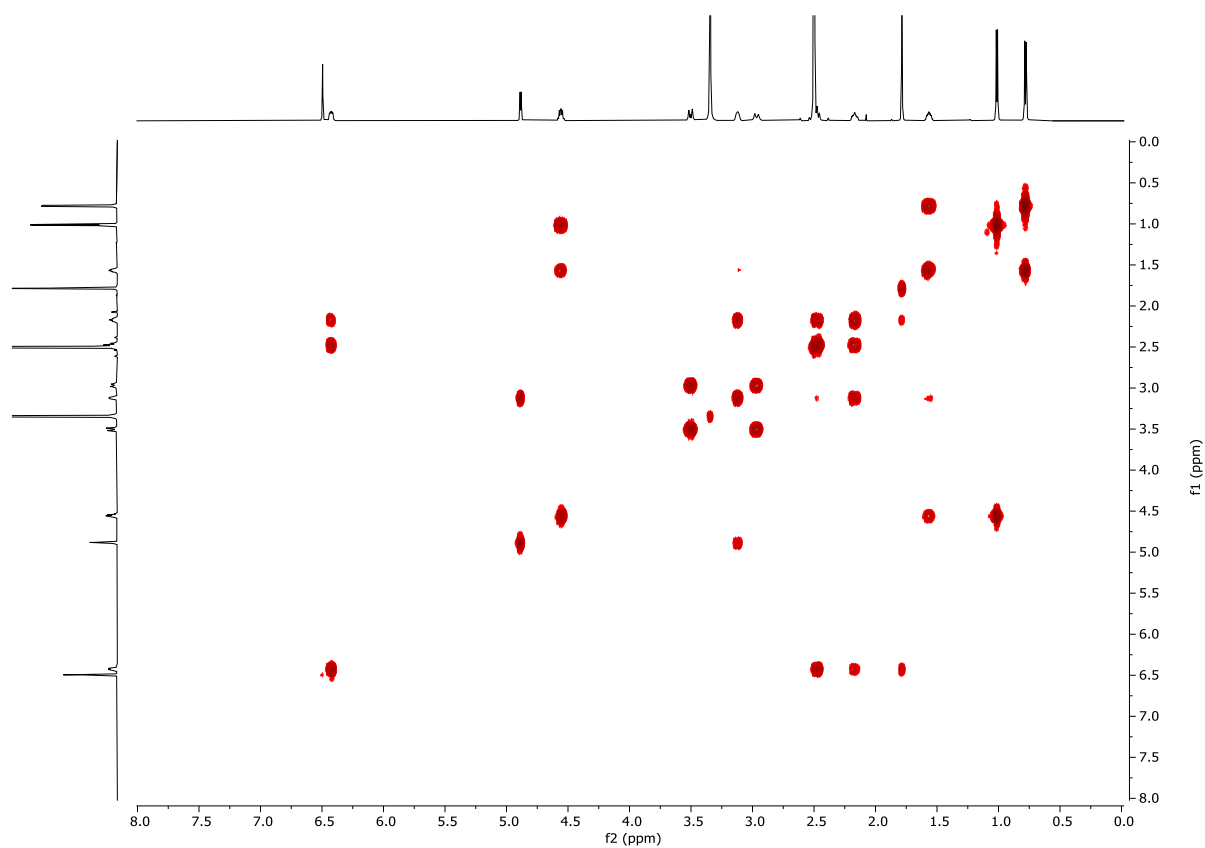


Abbildung 7.75: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**67**).

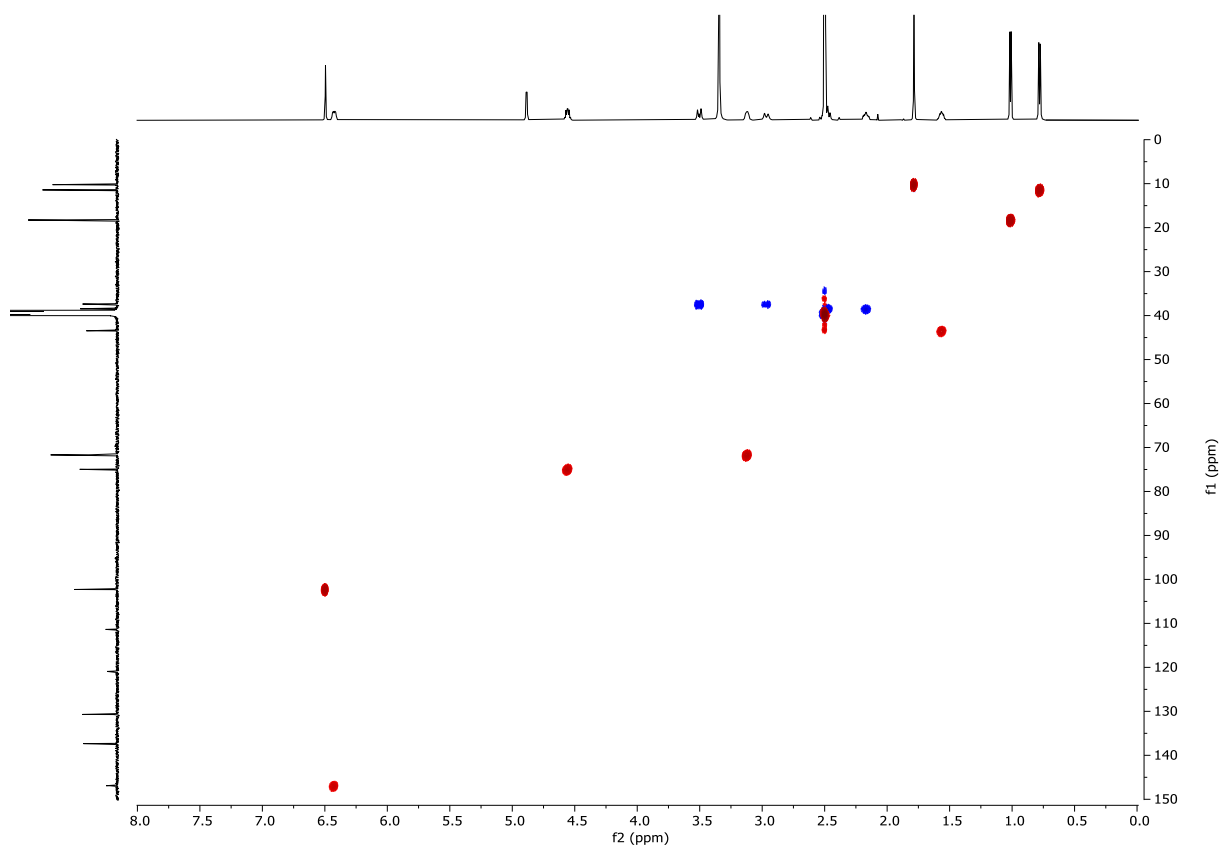


Abbildung 7.76: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**67**).

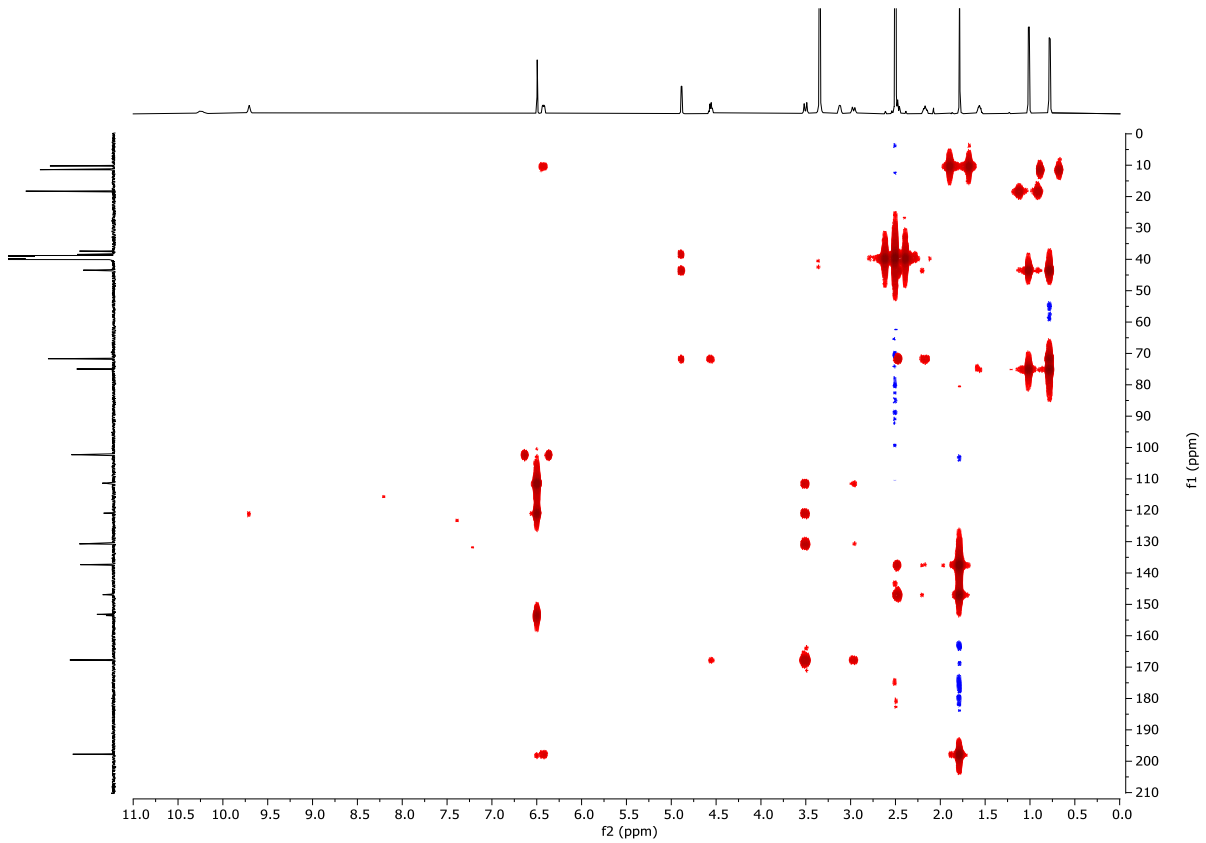


Abbildung 7.77: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13R,14S,15R)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**67**).

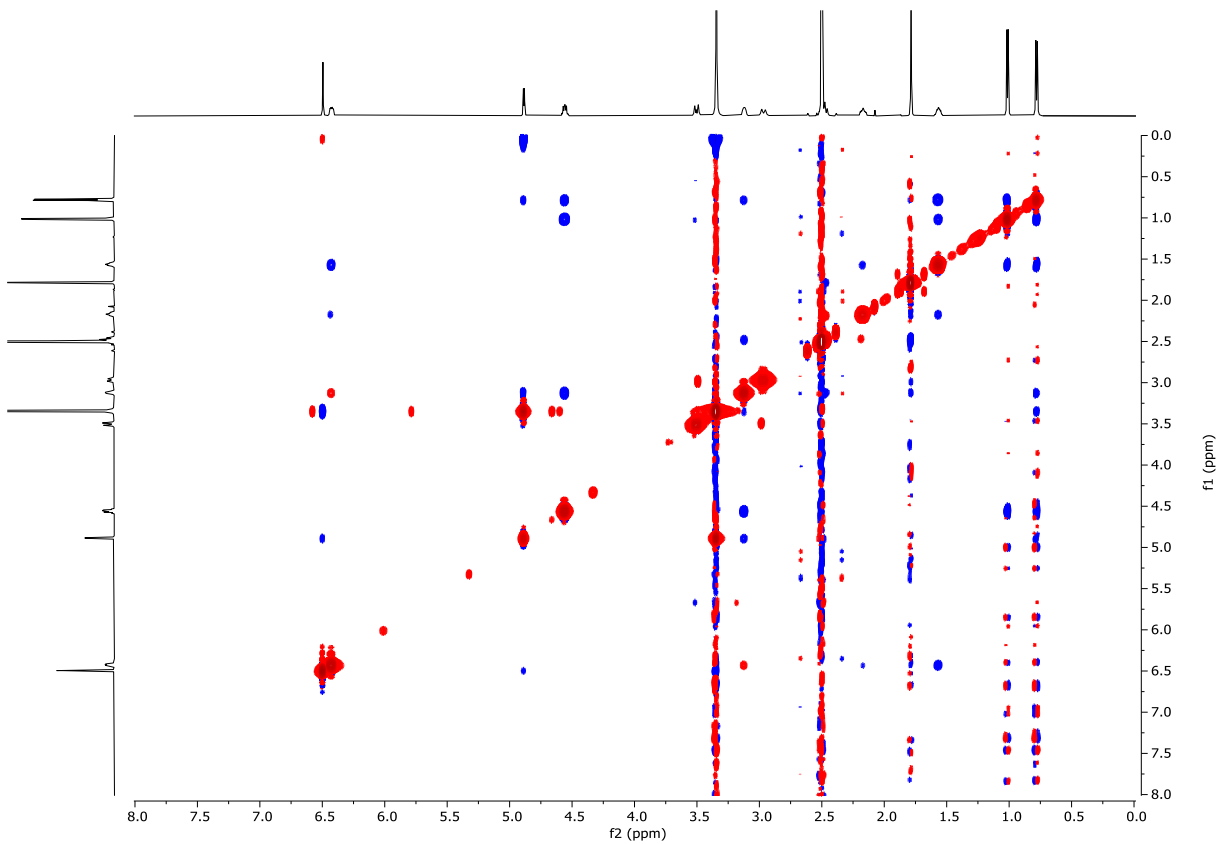


Abbildung 7.78: ^1H - ^1H -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13R,14S,15R)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**67**).

7.1.3 NMR-Spektren zu Kapitel 3.1.3

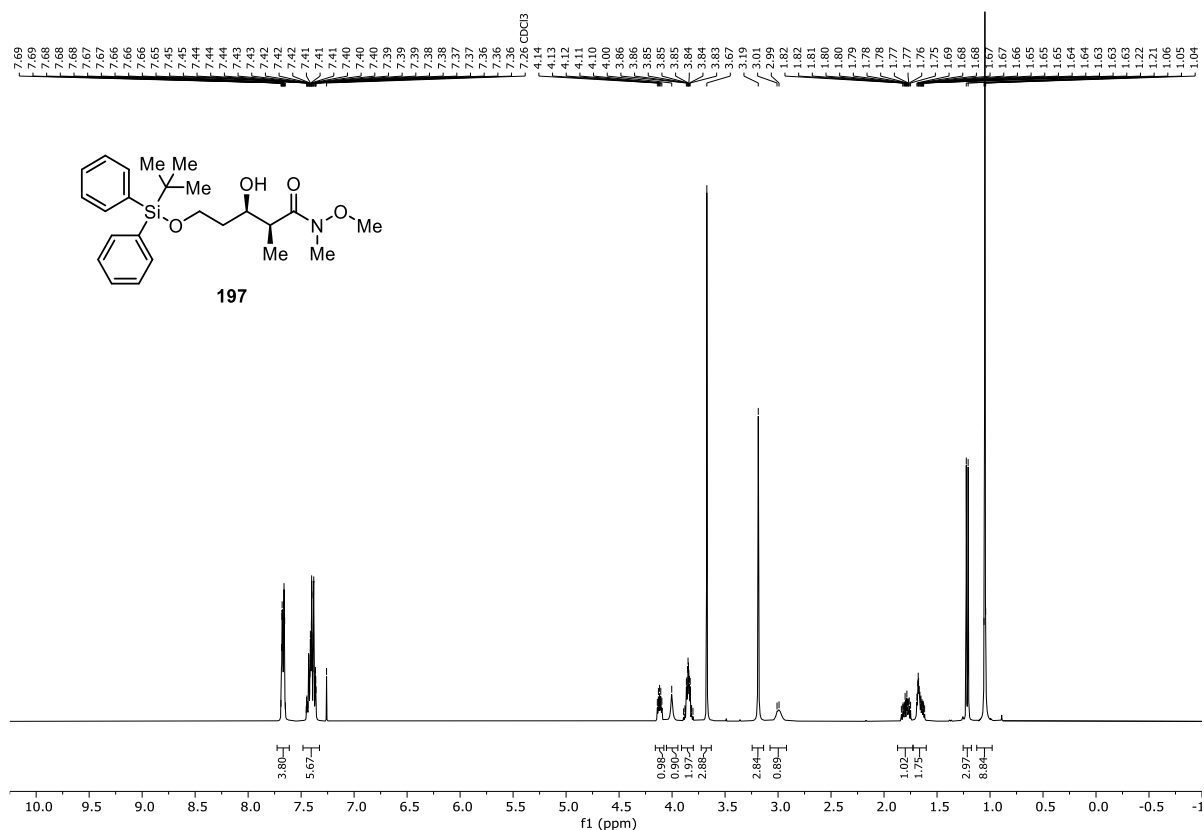


Abbildung 7.79: ¹H-NMR (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von (2*S*,3*R*)-5-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-3-hydroxy-*N*-methoxy-*N*,2-dimethylpentanamid (**197**).

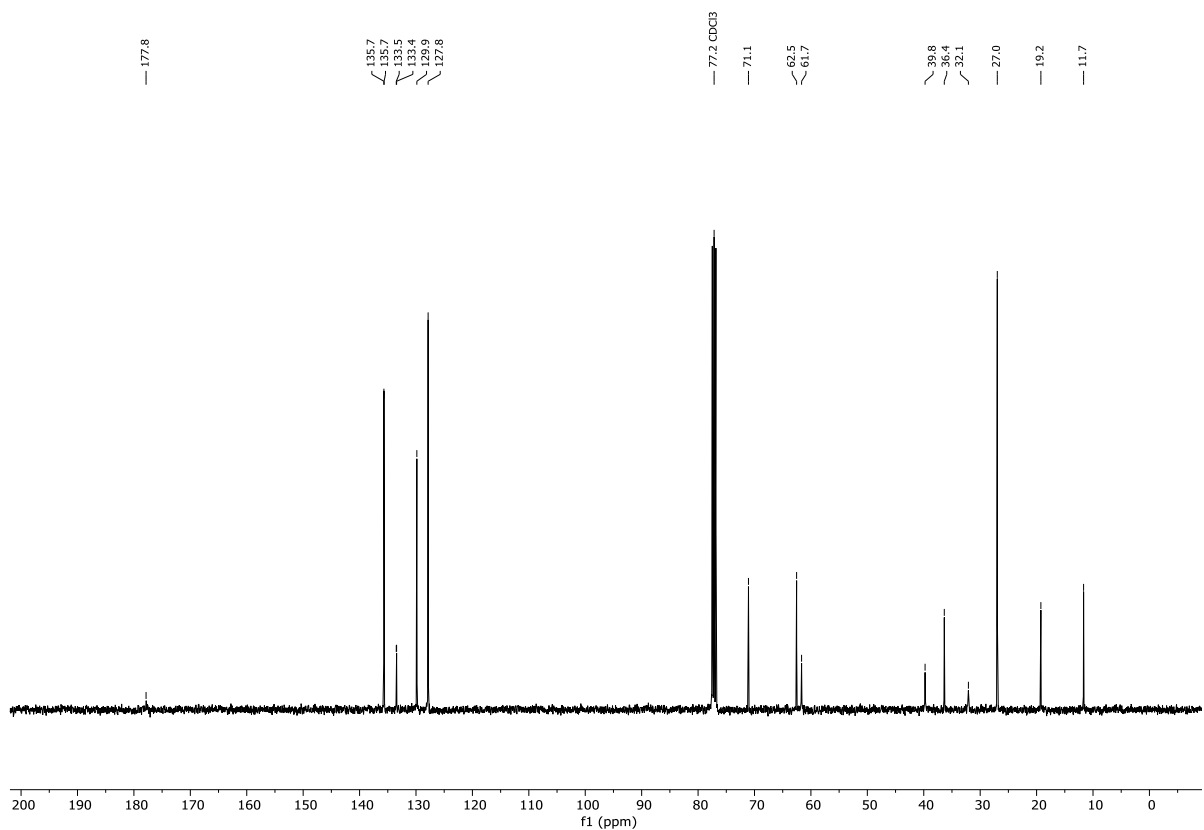


Abbildung 7.80: ¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von (2*S*,3*R*)-5-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-3-hydroxy-*N*-methoxy-*N*,2-dimethylpentanamid (**197**).

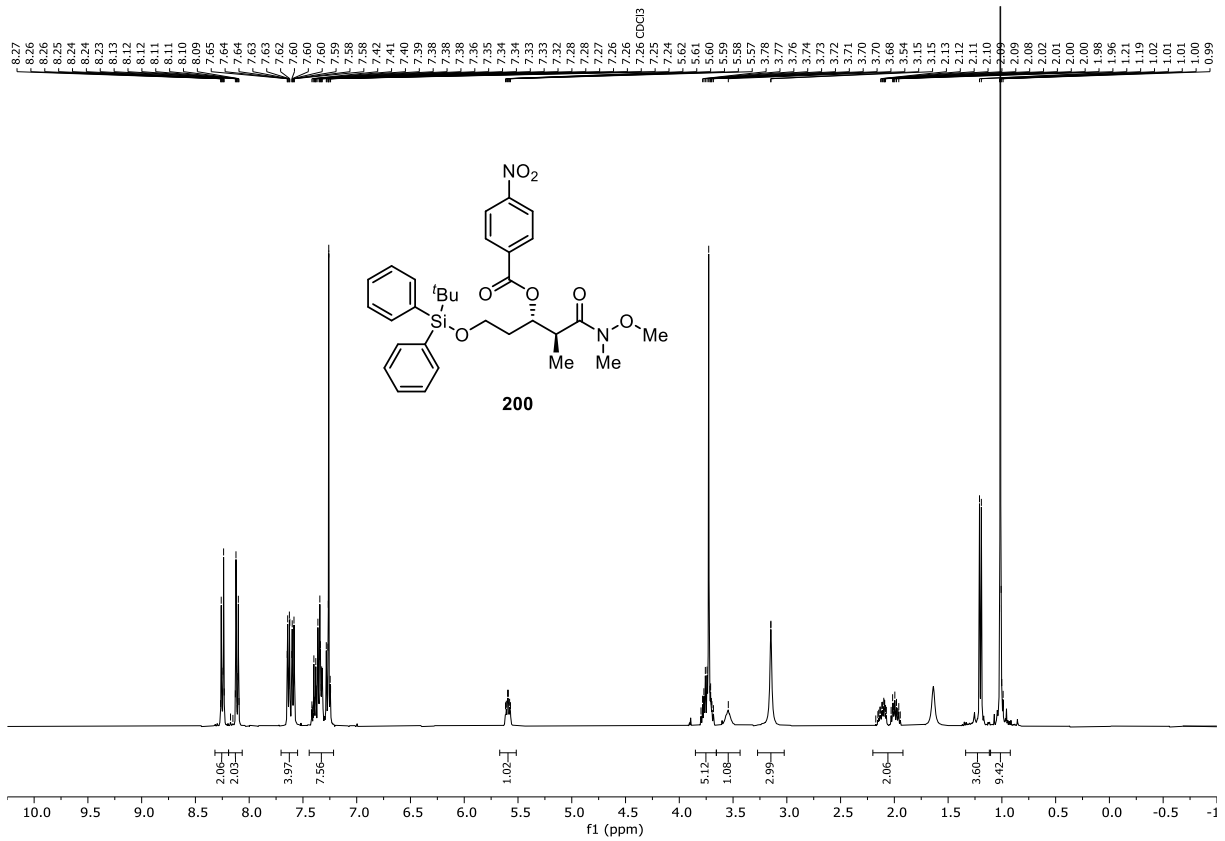


Abbildung 7.81: ¹H-NMR (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von (5S,6S)-3,5,11,11-Tetramethyl-4-oxo-10,10-diphenyl-2,9-dioxa-3-aza-10-siladodecan-6-yl 4-nitrobenzoate (**200**).

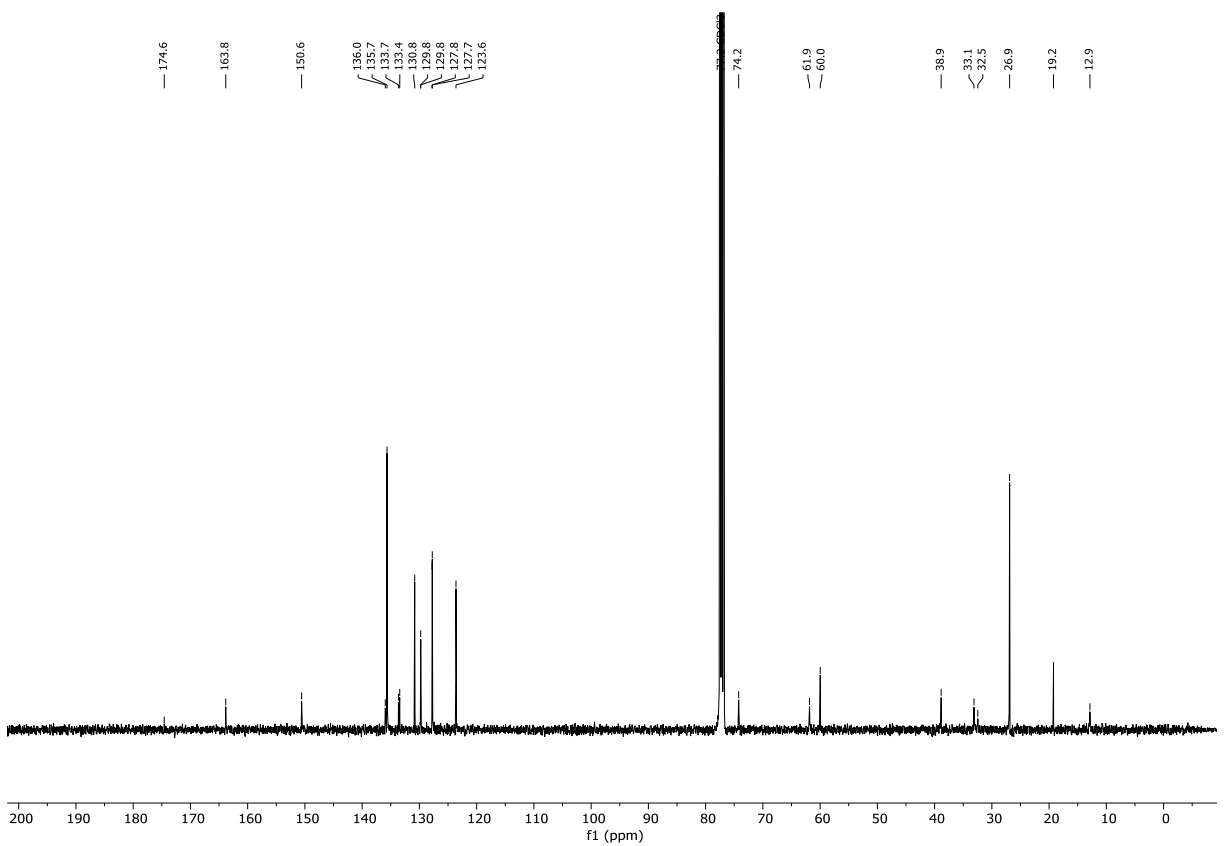


Abbildung 7.82: ¹³C-NMR (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von (5S,6S)-3,5,11,11-Tetramethyl-4-oxo-10,10-diphenyl-2,9-dioxa-3-aza-10-siladodecan-6-yl 4-nitrobenzoate (**200**).

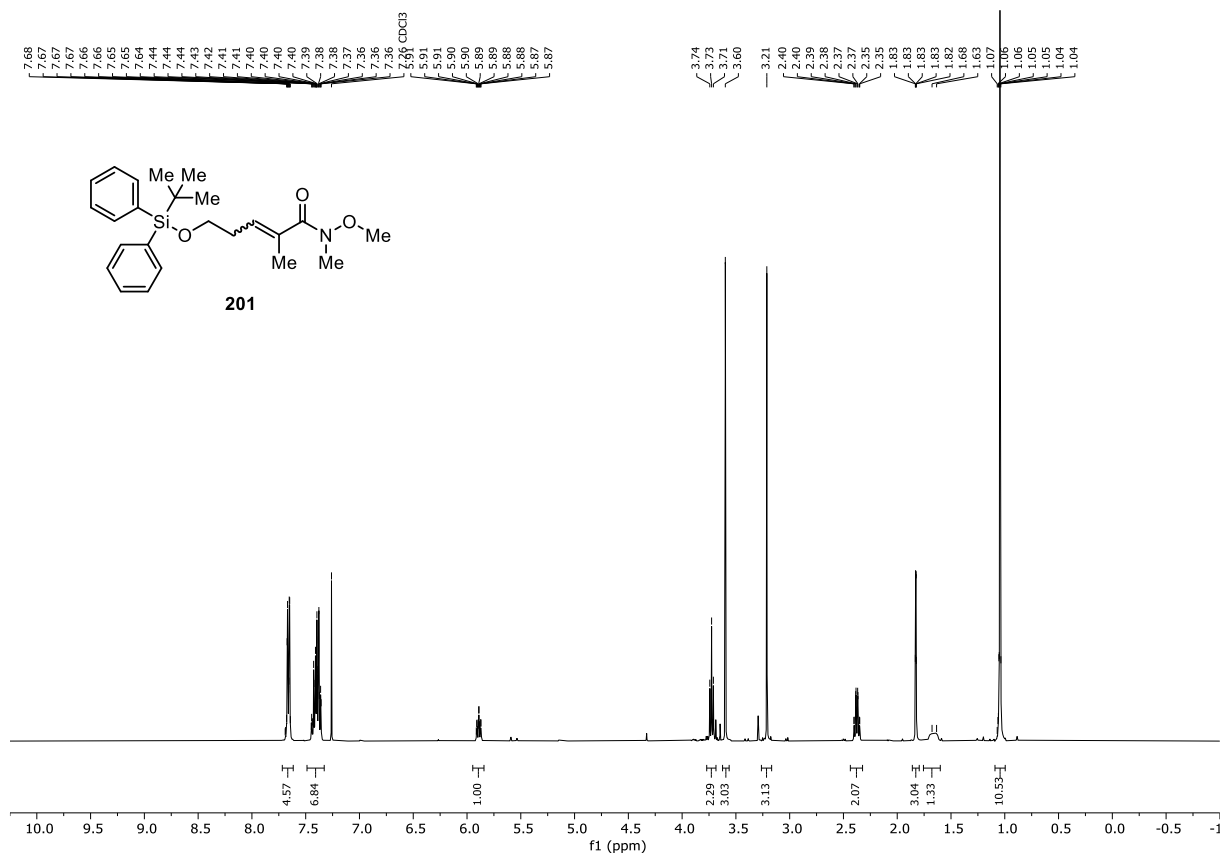


Abbildung 7.83: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von (*E*)-5-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-*N*-methoxy-*N*,2-dimethylpent-2-enamid (**201**).

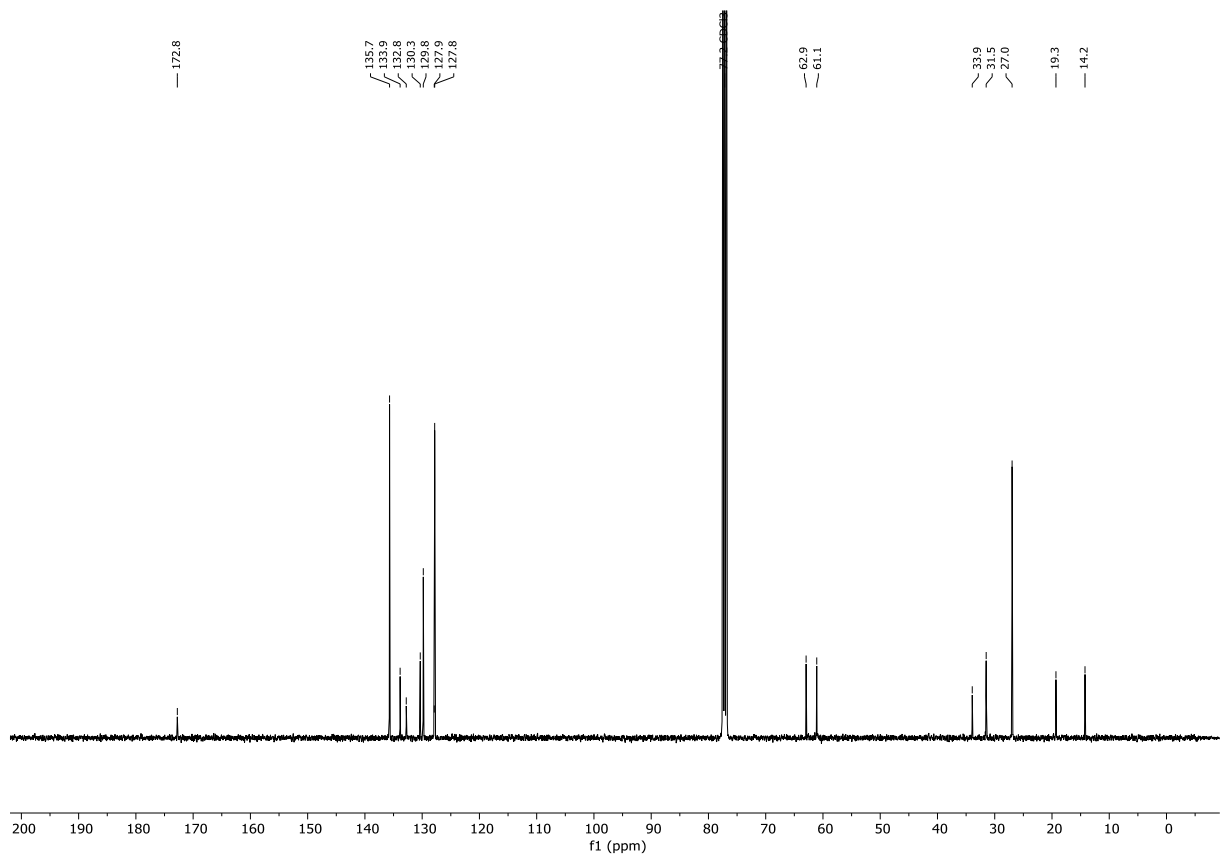


Abbildung 7.84: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von (*E*)-5-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-*N*-methoxy-*N*,2-dimethylpent-2-enamid (**201**).

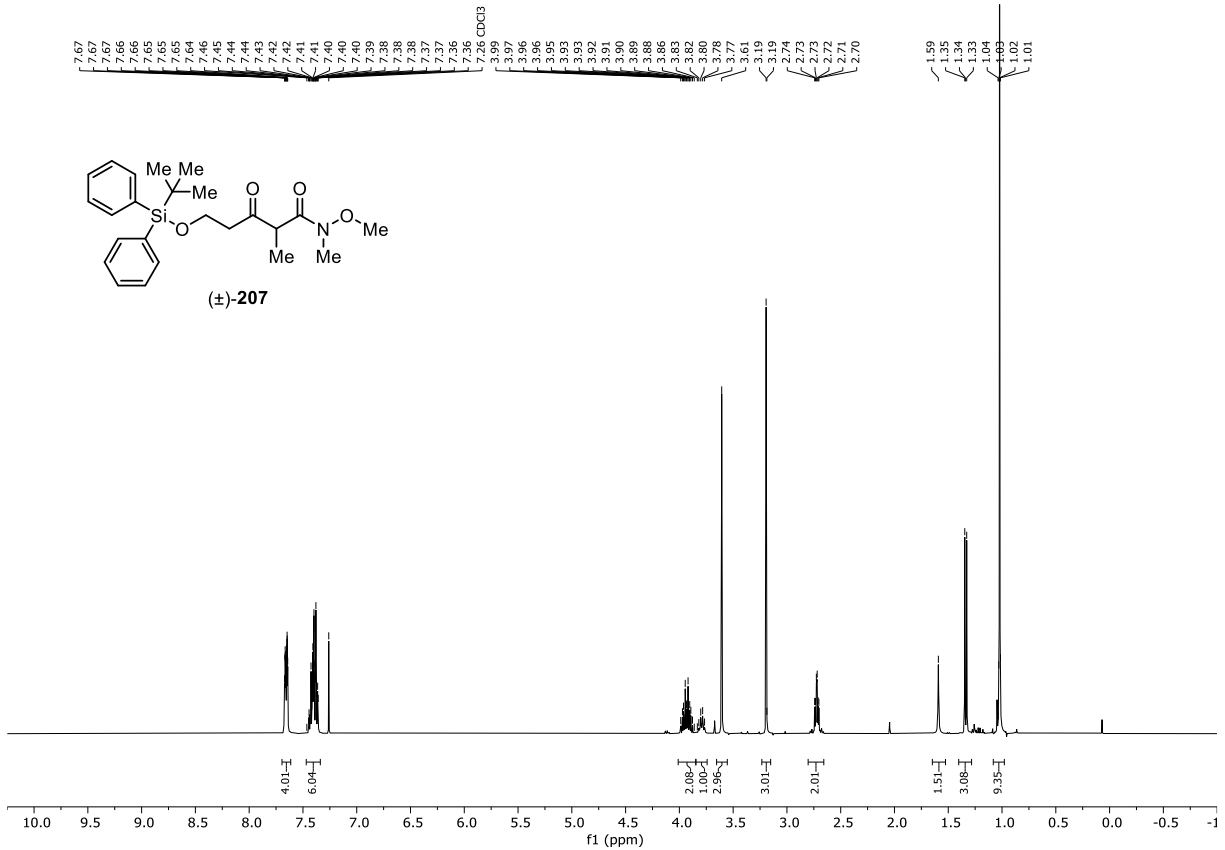


Abbildung 7.85: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von (S)-5-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-*N*-methoxy-*N*,2-dimethyl-3-oxopentanamid (**207**).

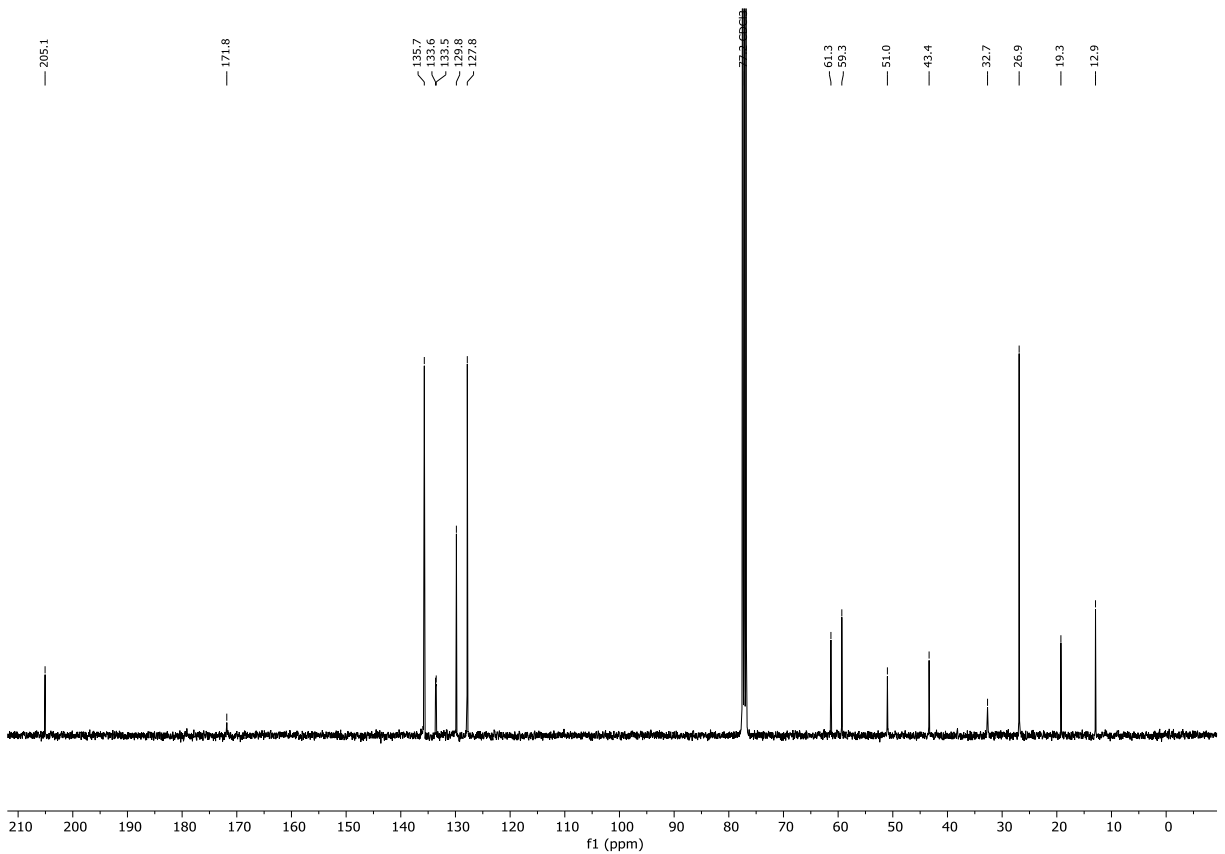
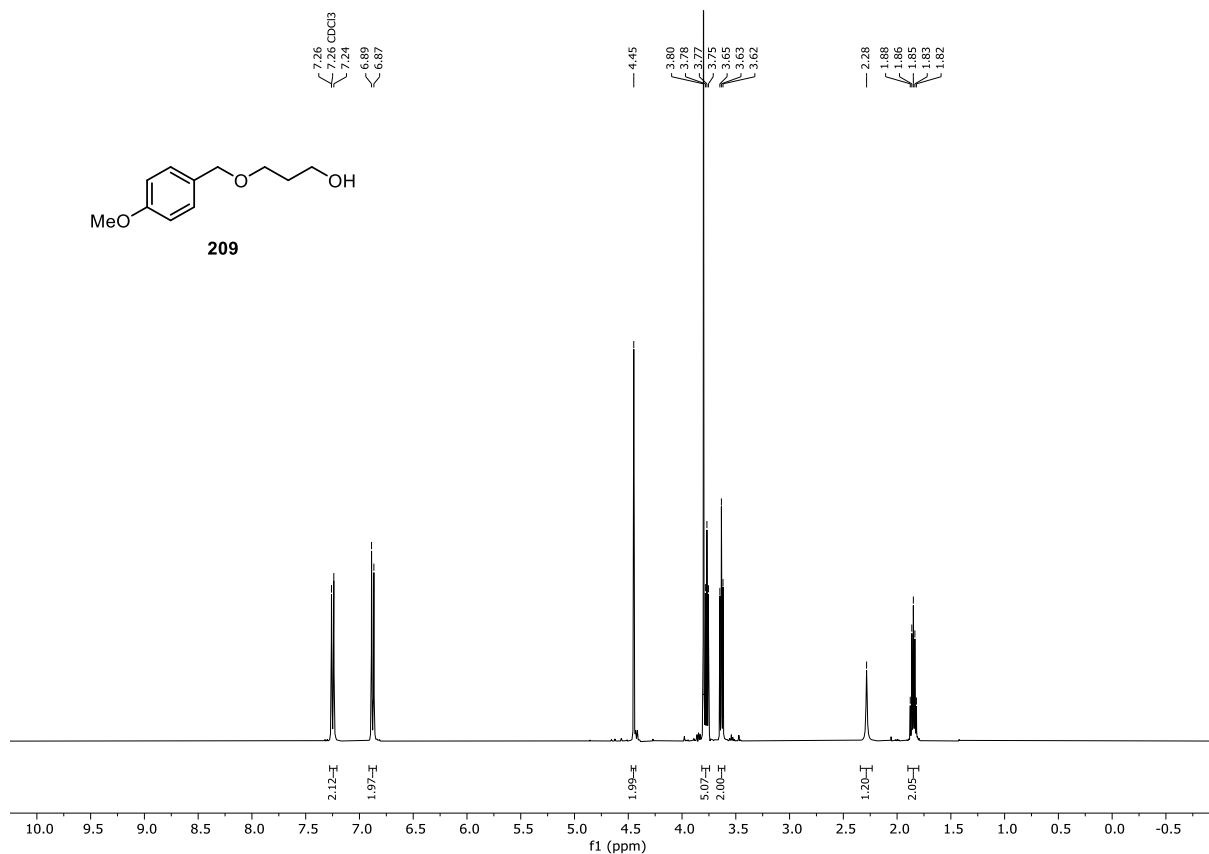
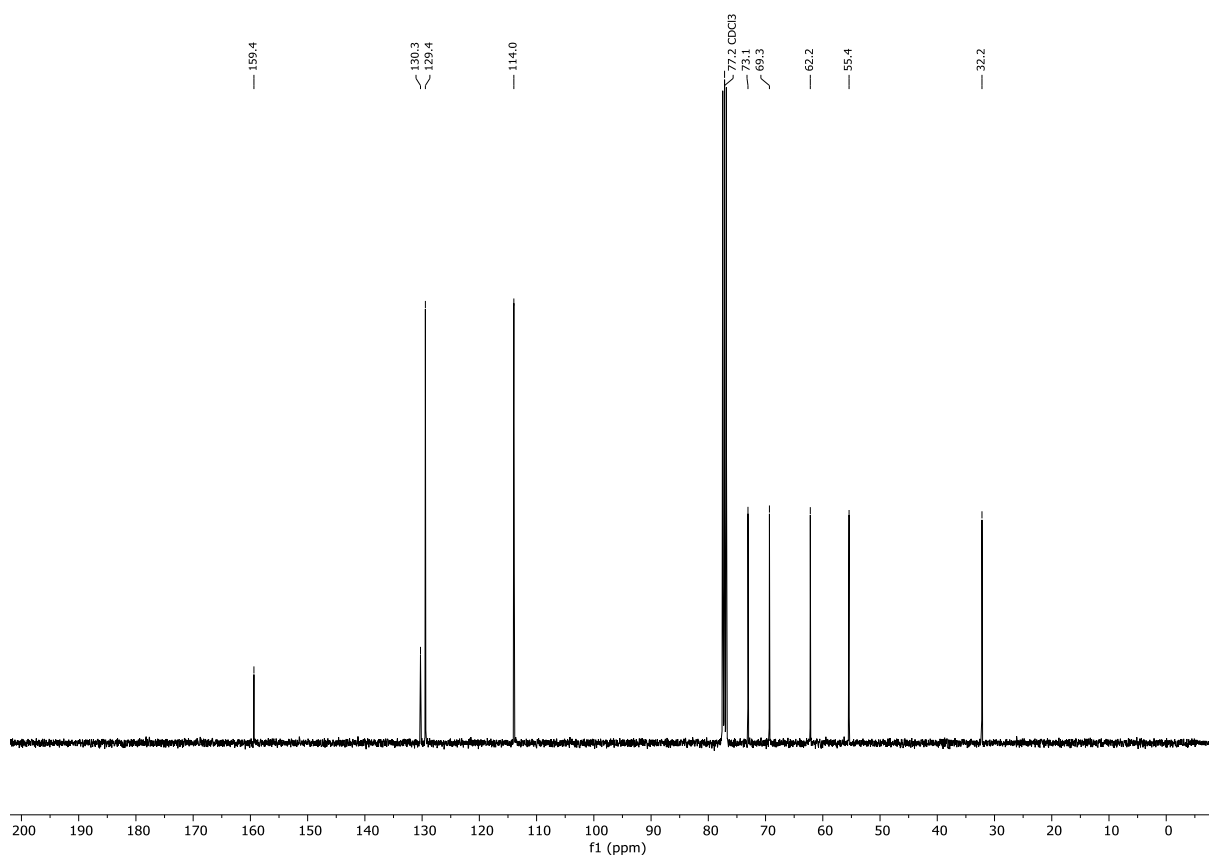
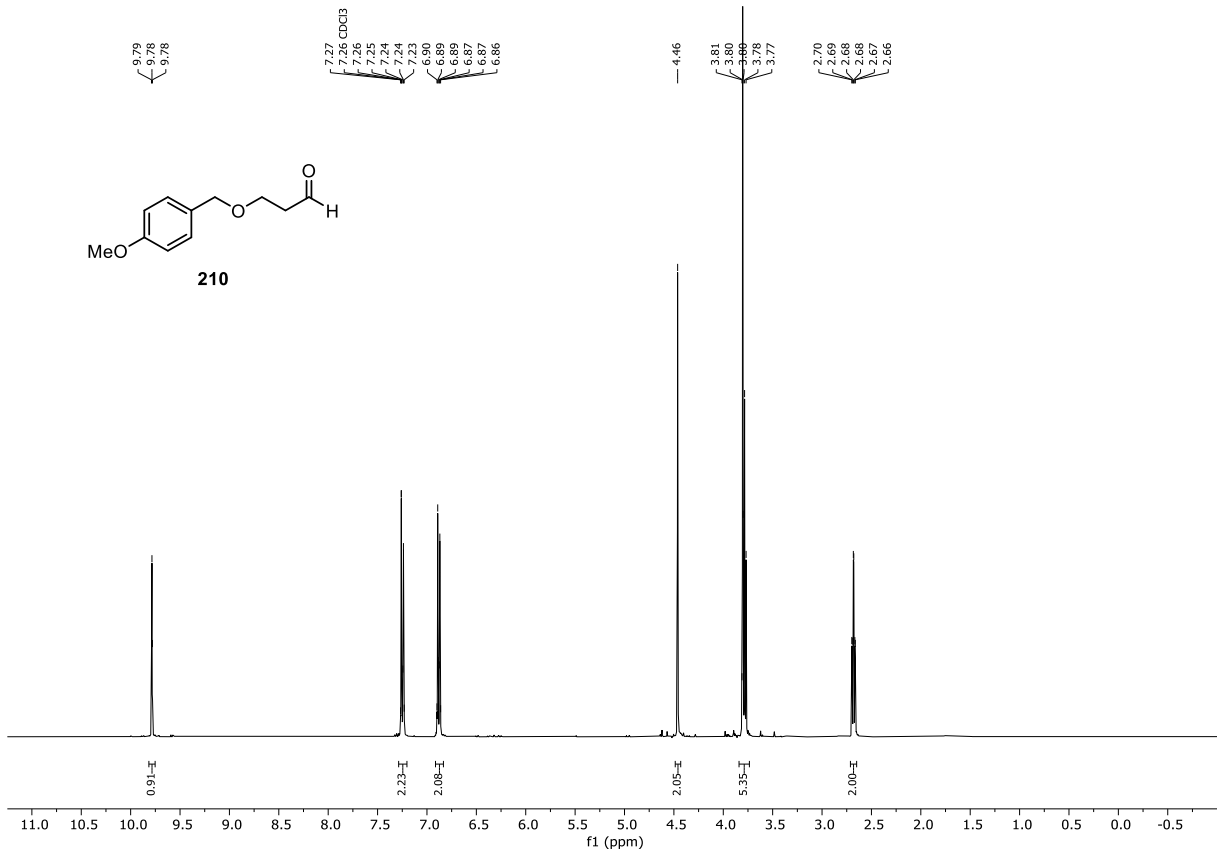
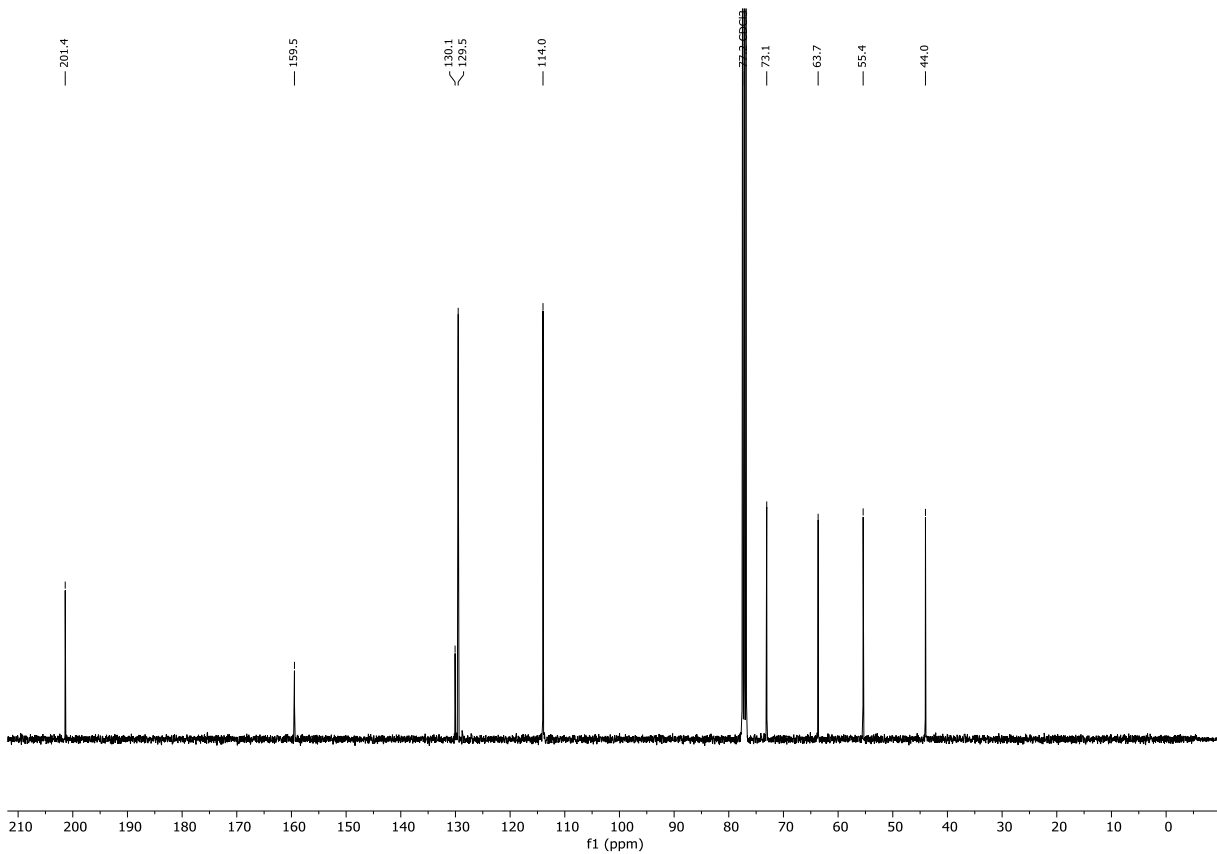
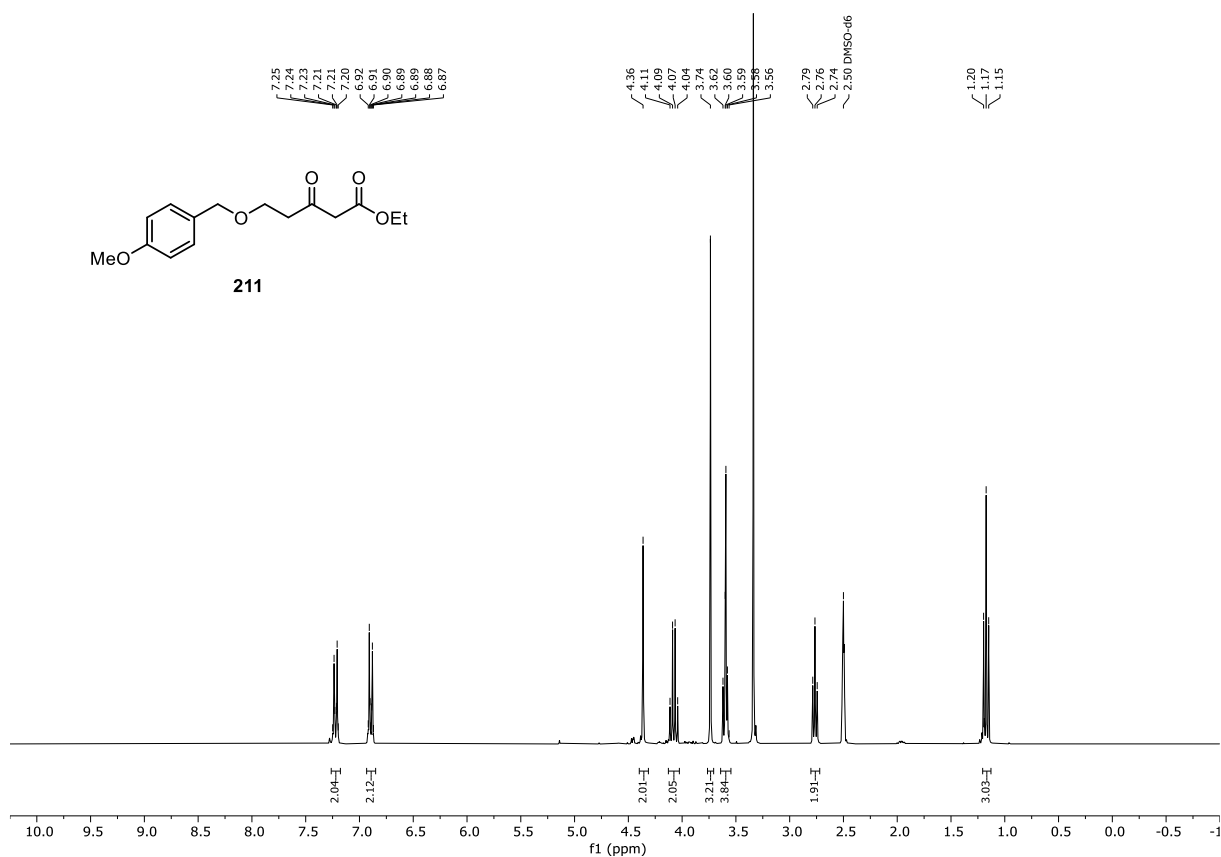
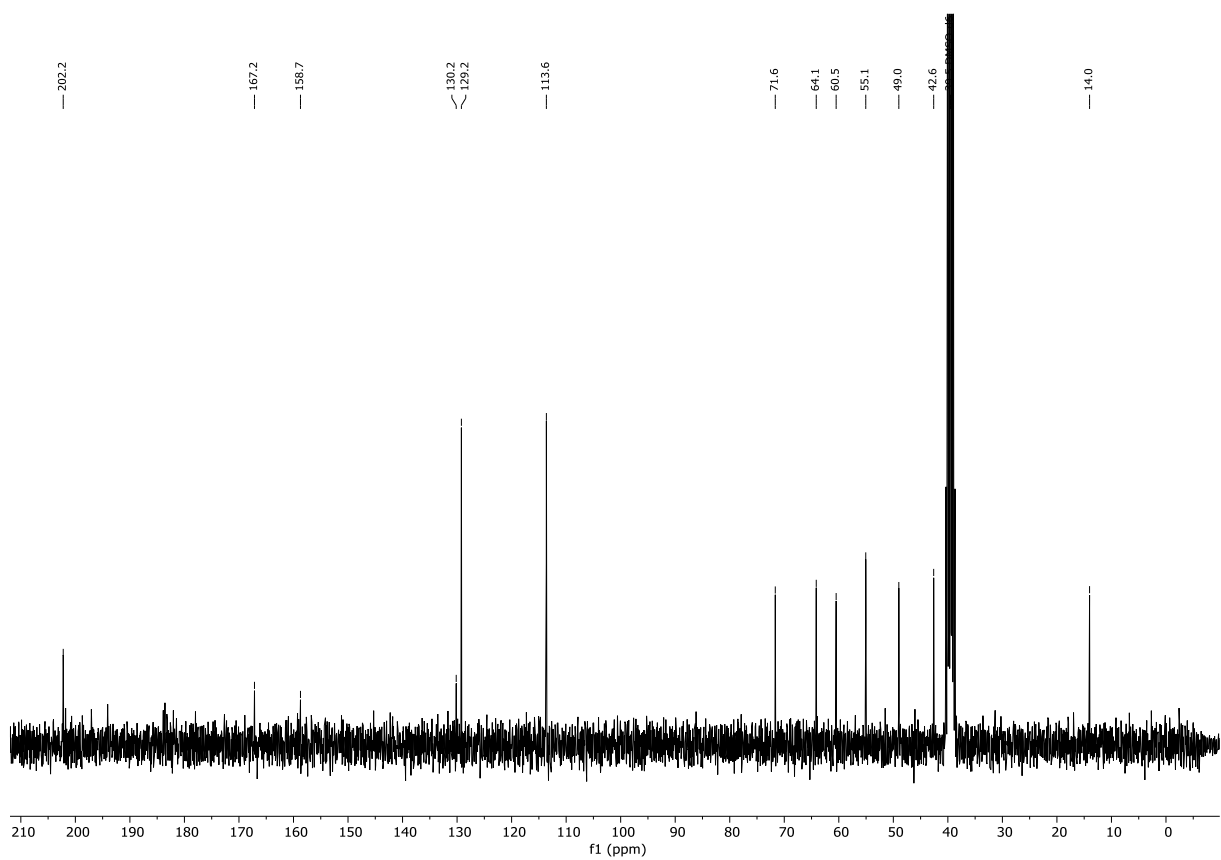


Abbildung 7.86: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von (S)-5-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-*N*-methoxy-*N*,2-dimethyl-3-oxopentanamid (**207**).

Abbildung 7.87: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von 4-(4-Methoxyphenyl)butan-1-ol (209).Abbildung 7.88: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl₃-d₁, 101 MHz, 296 K) von 4-(4-Methoxyphenyl)butan-1-ol (209).

Abbildung 7.89: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von 4-(4-Methoxyphenyl)butanal (**210**).Abbildung 7.90: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl₃-d₁, 101 MHz, 296 K) von 4-(4-Methoxyphenyl)butanal (**210**).

Abbildung 7.91: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, 296 K) von 5-((4-Methoxybenzyl)oxy)-3-oxopentansäureethylester (**211**).Abbildung 7.92: ¹³C(¹H)-NMR (DMSO-d₆, 76 MHz, 296 K) von 5-((4-Methoxybenzyl)oxy)-3-oxopentansäureethylester (**211**).

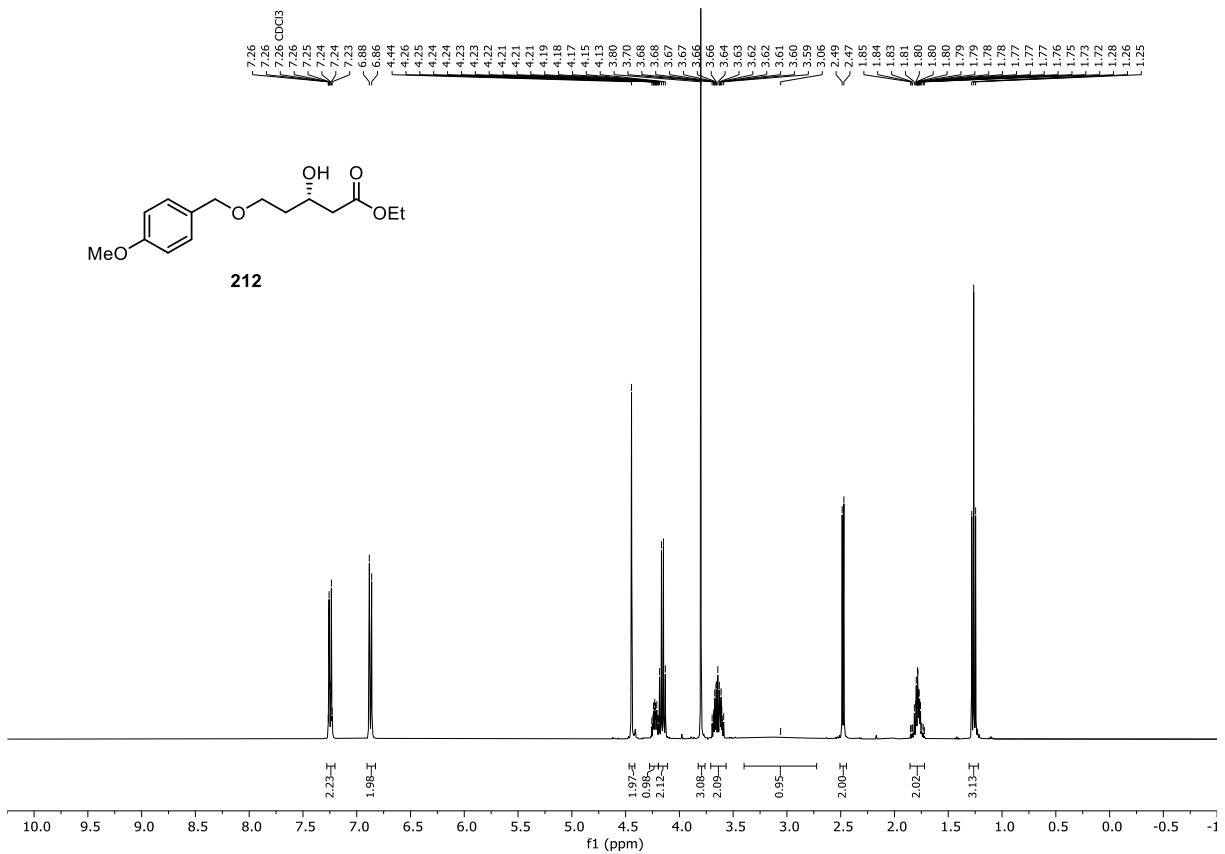


Abbildung 7.93: ¹H-NMR (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von (*S*)-3-Hydroxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)pentansäureethylester (**212**).

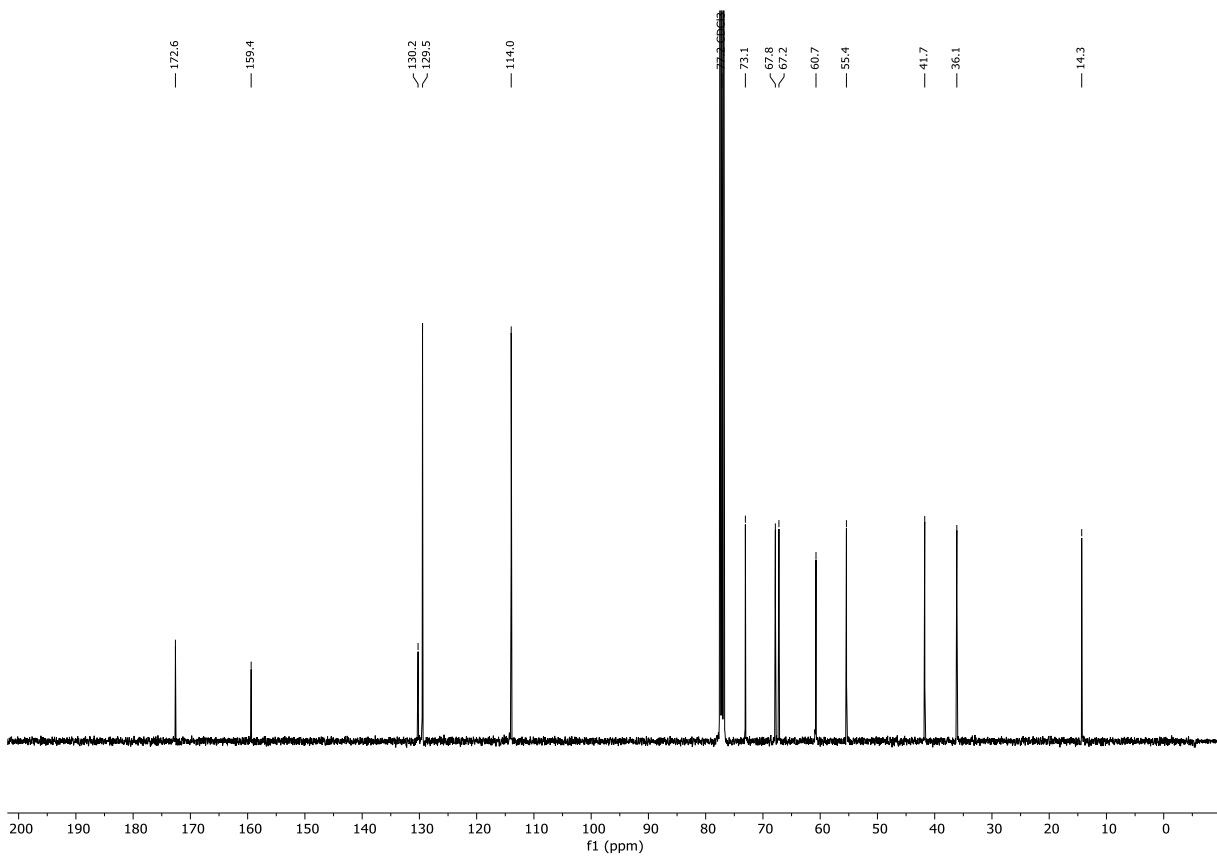


Abbildung 7.94: ¹³C-NMR (CDCl₃-d₁, 101 MHz, 296 K) von (*S*)-3-Hydroxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)pentansäureethylester (**212**).

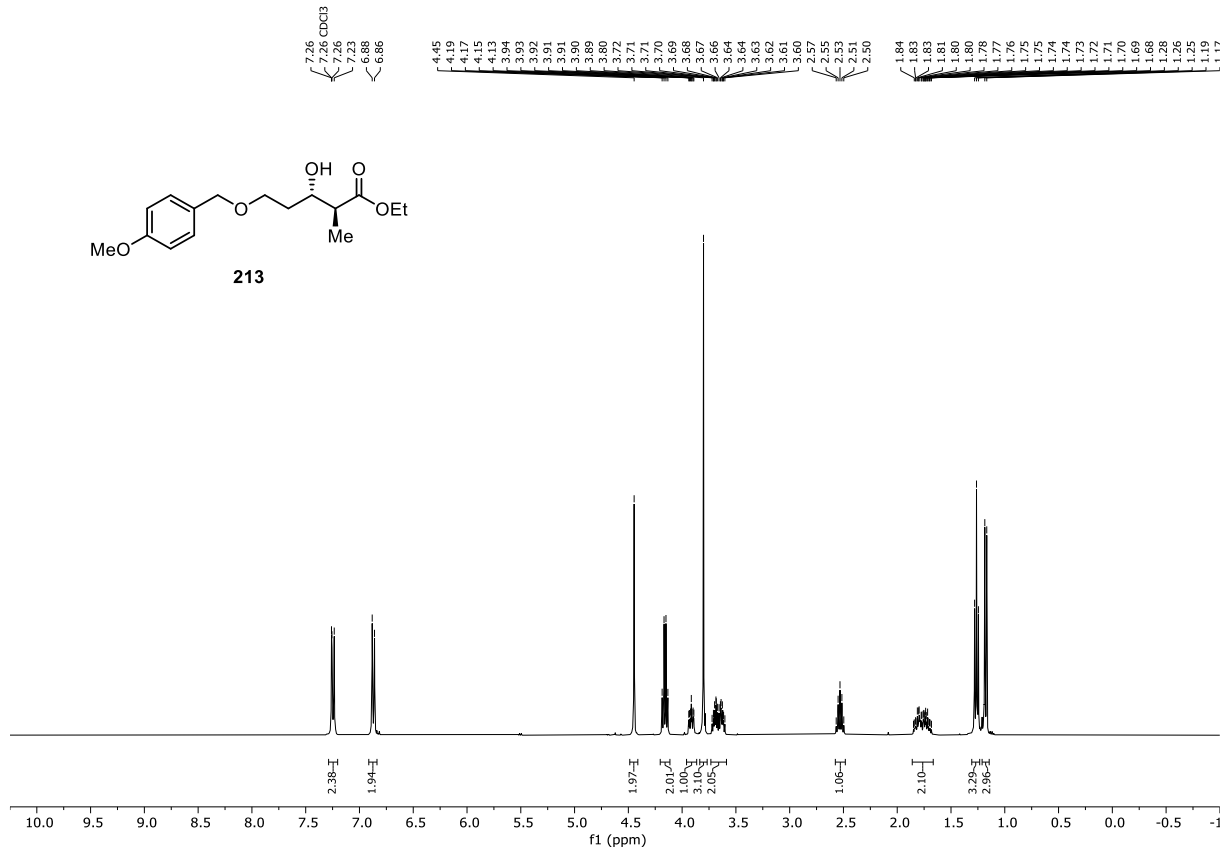


Abbildung 7.95: ¹H-NMR (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von (2S,3S)-3-Hydroxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylpentansäureethylester (**213**).

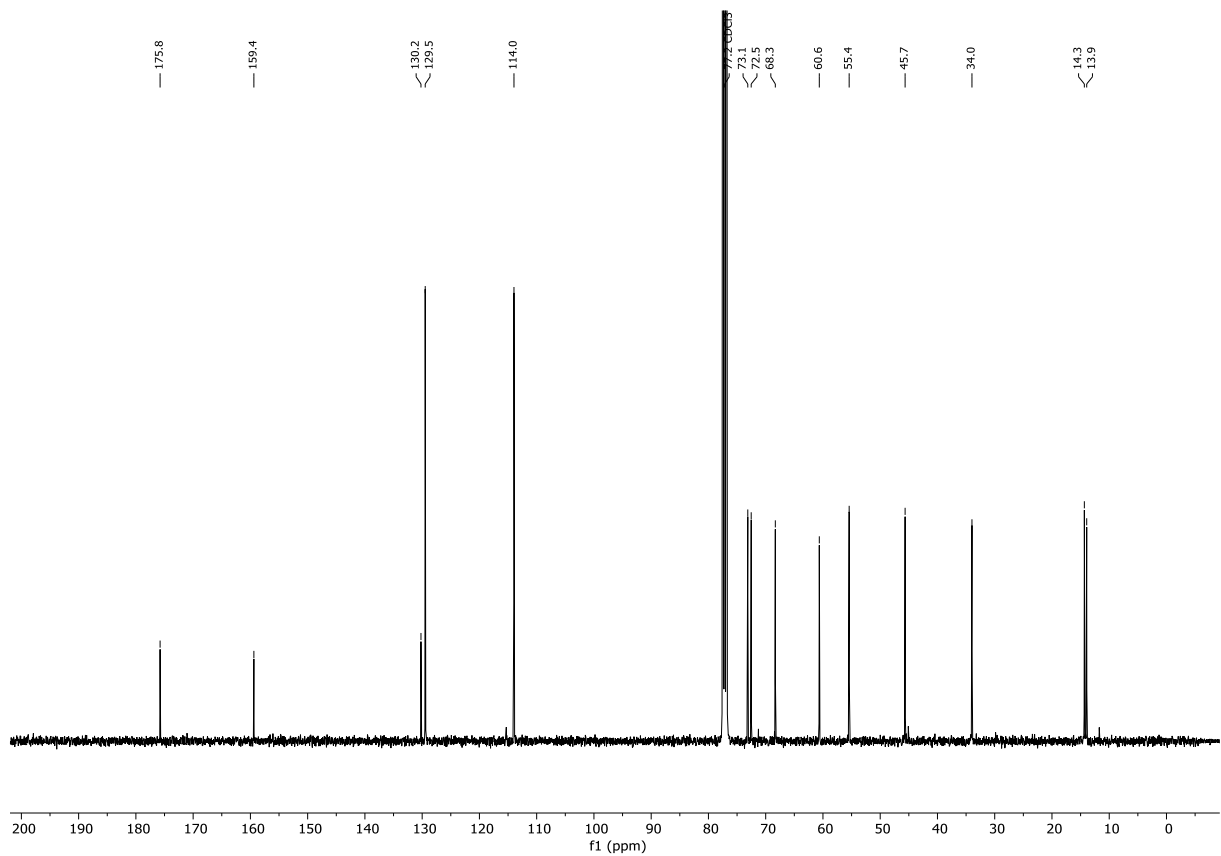


Abbildung 7.96: ¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃-d₁, 101 MHz, 296 K) von (2S,3S)-3-Hydroxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylpentansäureethylester (**213**).

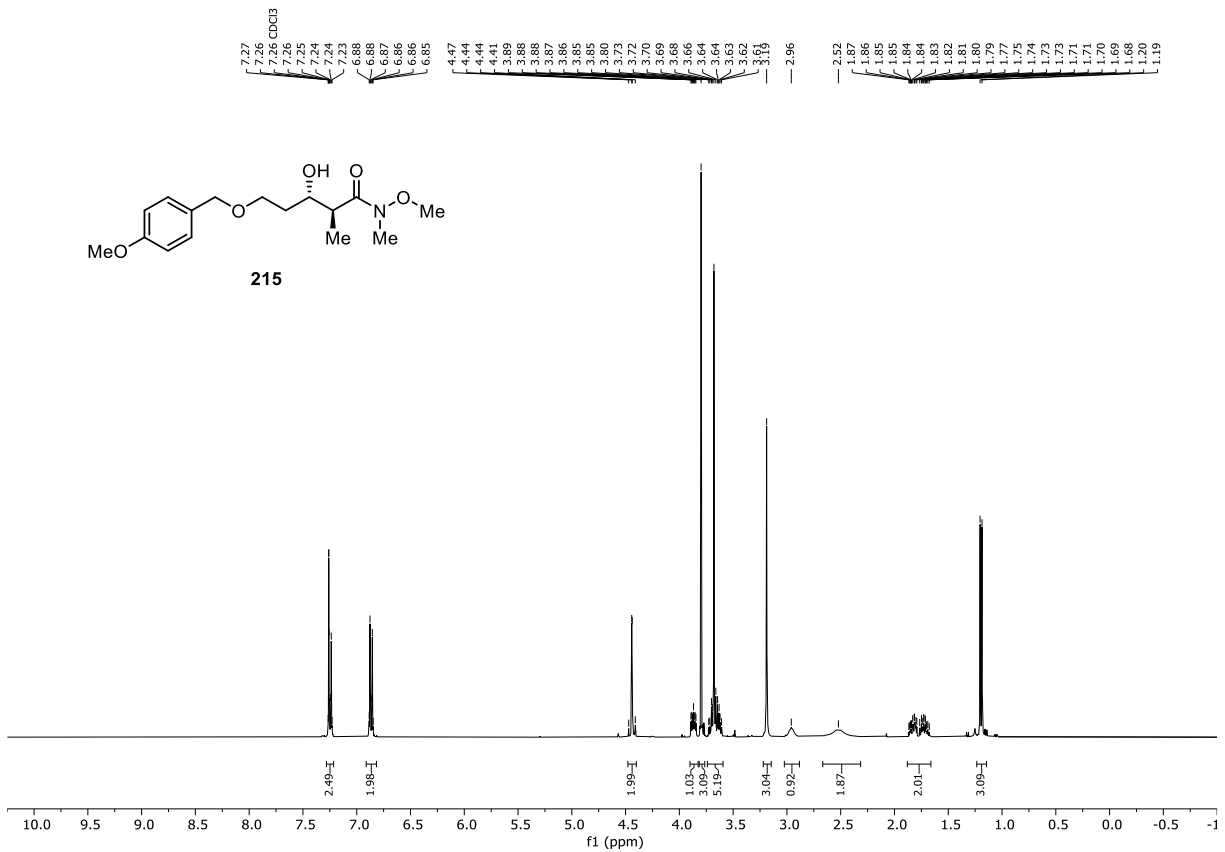


Abbildung 7.97: ¹H-NMR (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von (2*S*,3*S*)-3-Hydroxy-*N*-methoxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-*N*,2-dimethylpentanamid (**215**).

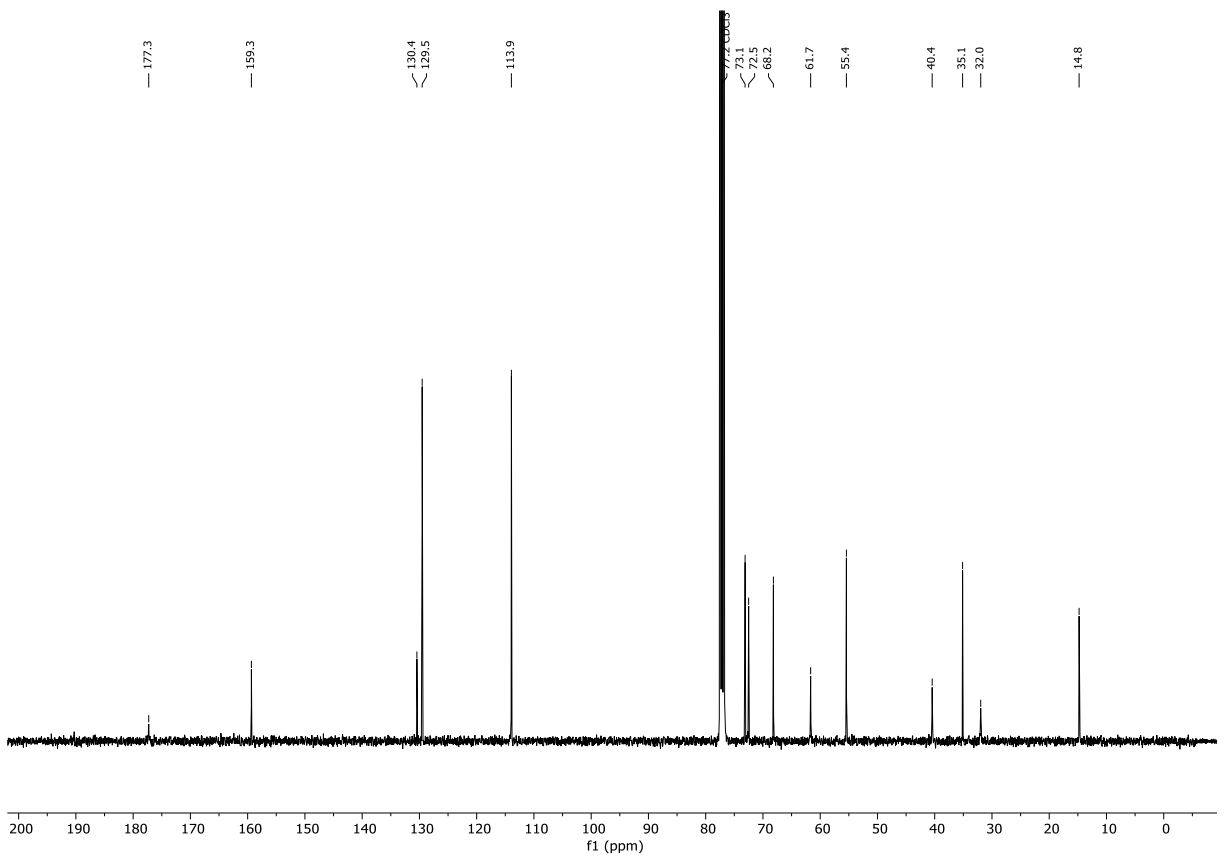


Abbildung 7.98: ¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃-d₁, 101 MHz, 296 K) von (2*S*,3*S*)-3-Hydroxy-*N*-methoxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-*N*,2-dimethylpentanamid (**215**).

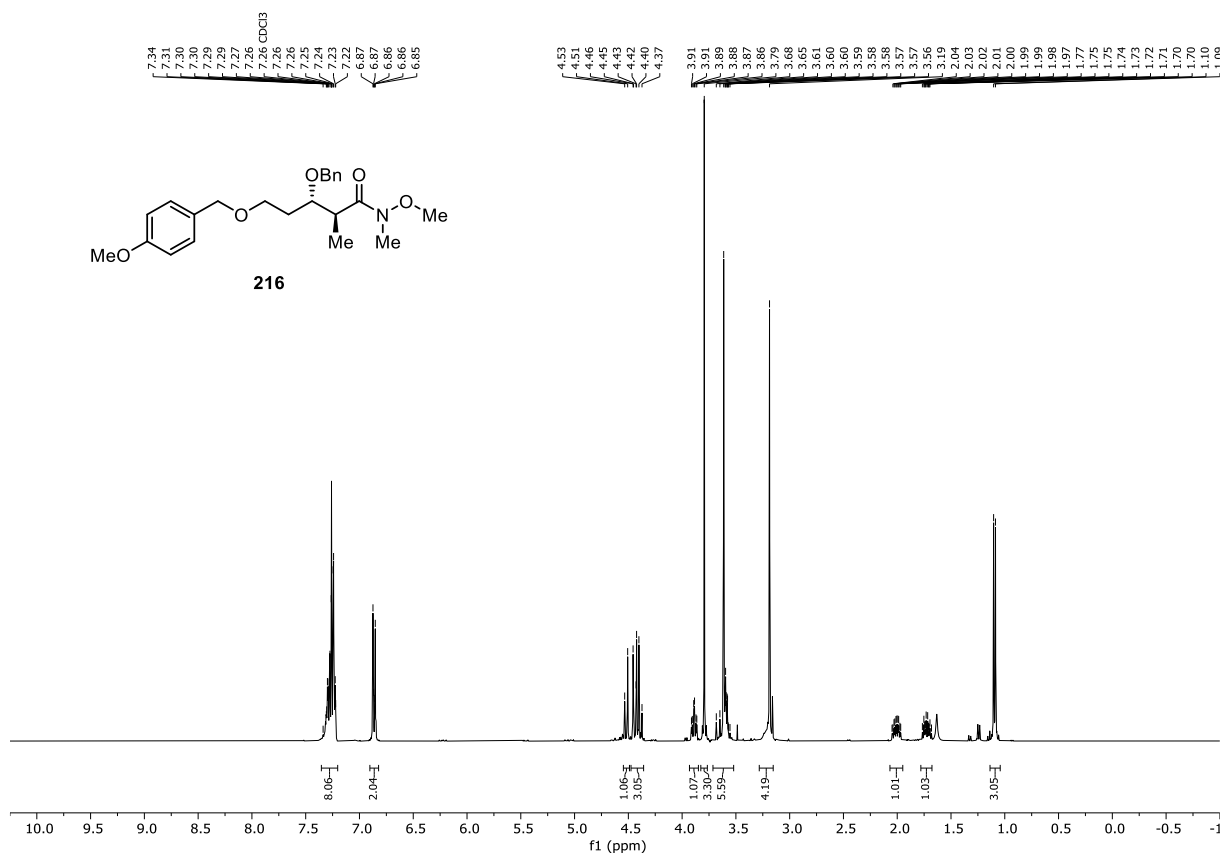


Abbildung 7.99: ¹H-NMR (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von (2S,3S)-3-(Benzyloxy)-N-methoxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-N,2-dimethylpentanamid (**216**).

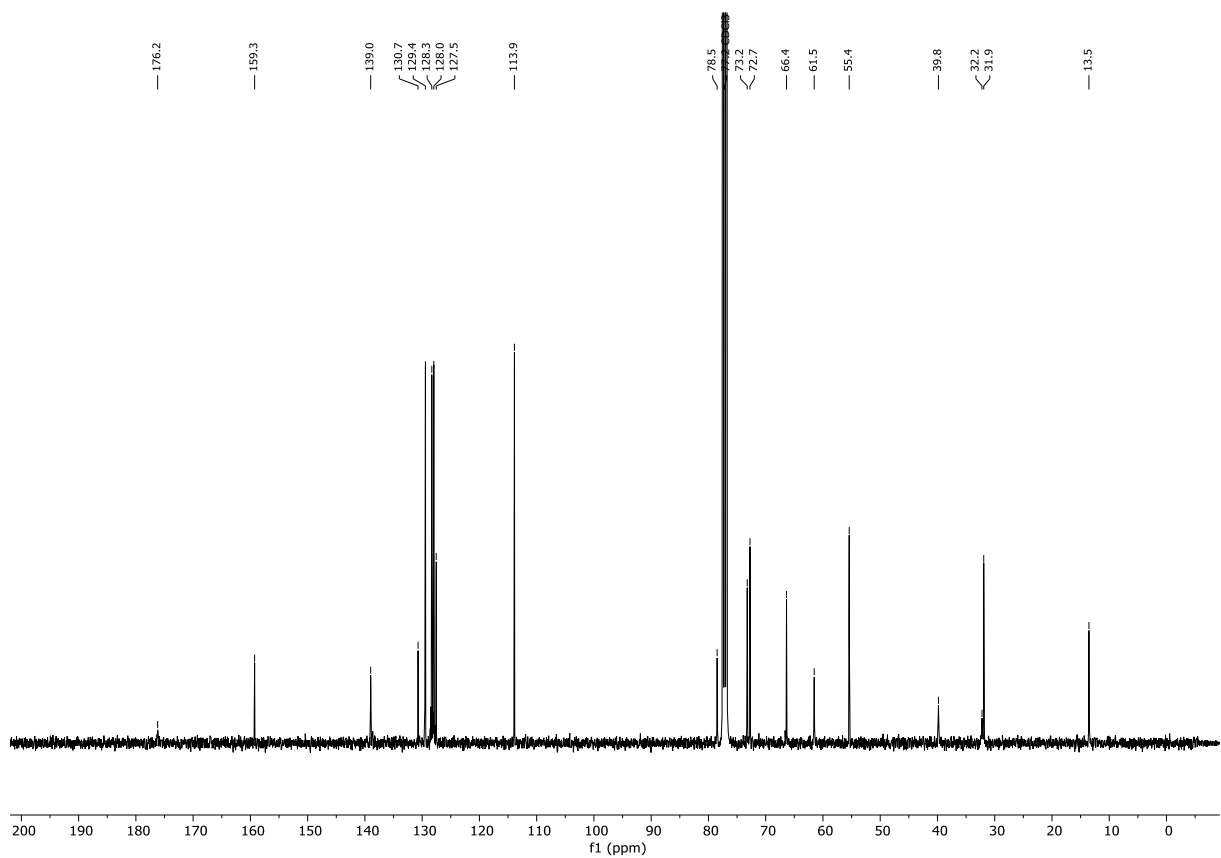


Abbildung 7.100: ¹³C-¹H-NMR (CDCl₃-d₁, 101 MHz, 296 K) von (2S,3S)-3-(Benzyloxy)-N-methoxy-5-((4-methoxybenzyl)oxy)-N,2-dimethylpentanamid (**216**).

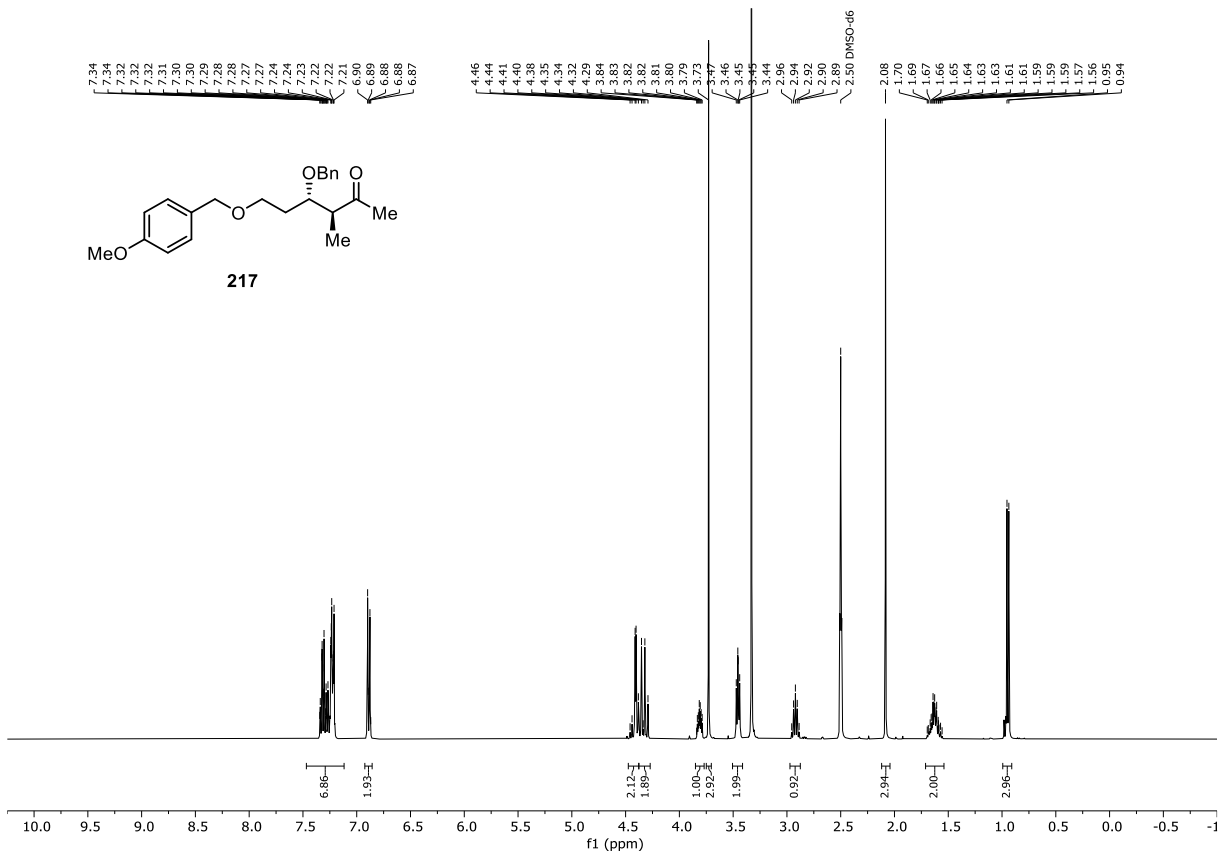


Abbildung 7.101: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, 296 K) von (3*S*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylhexan-2-on (**217**).

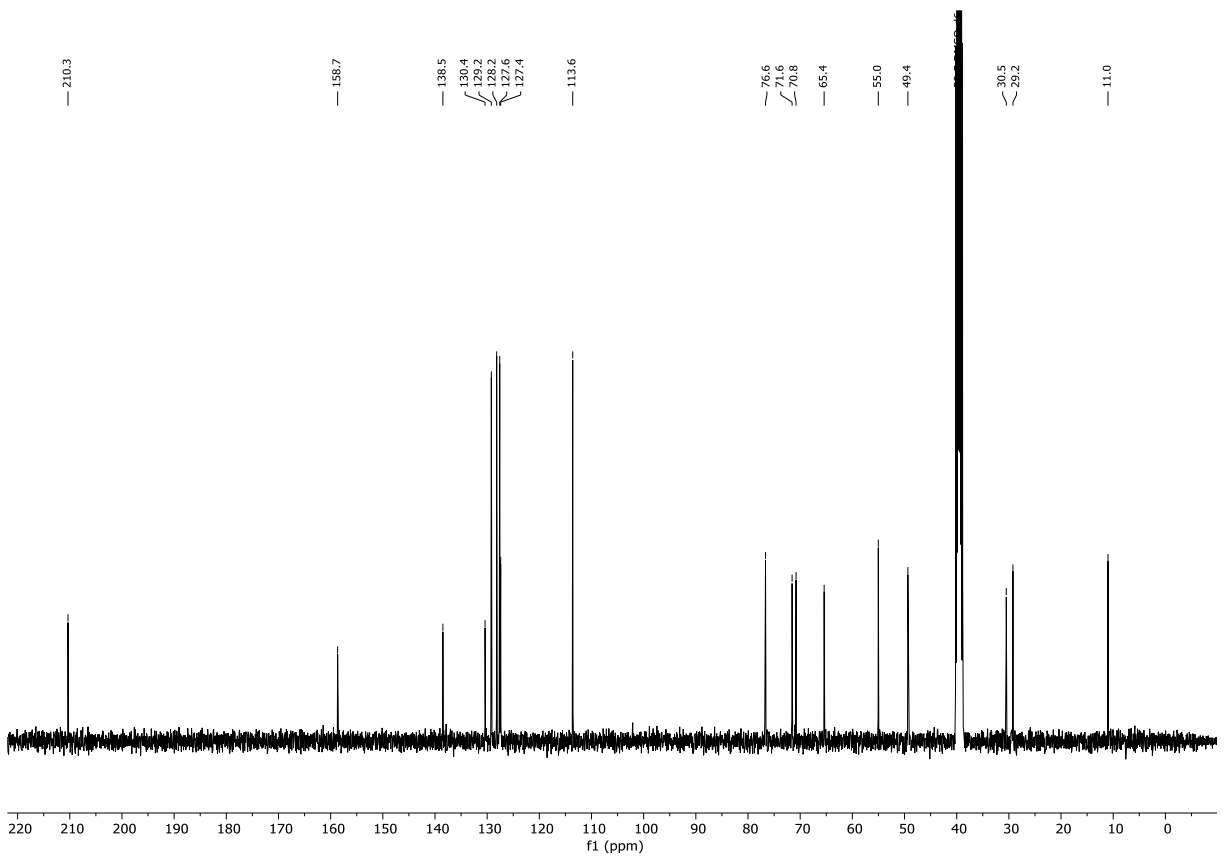


Abbildung 7.102: ¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 101 MHz, 296 K) von (3*S*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylhexan-2-on (**217**).

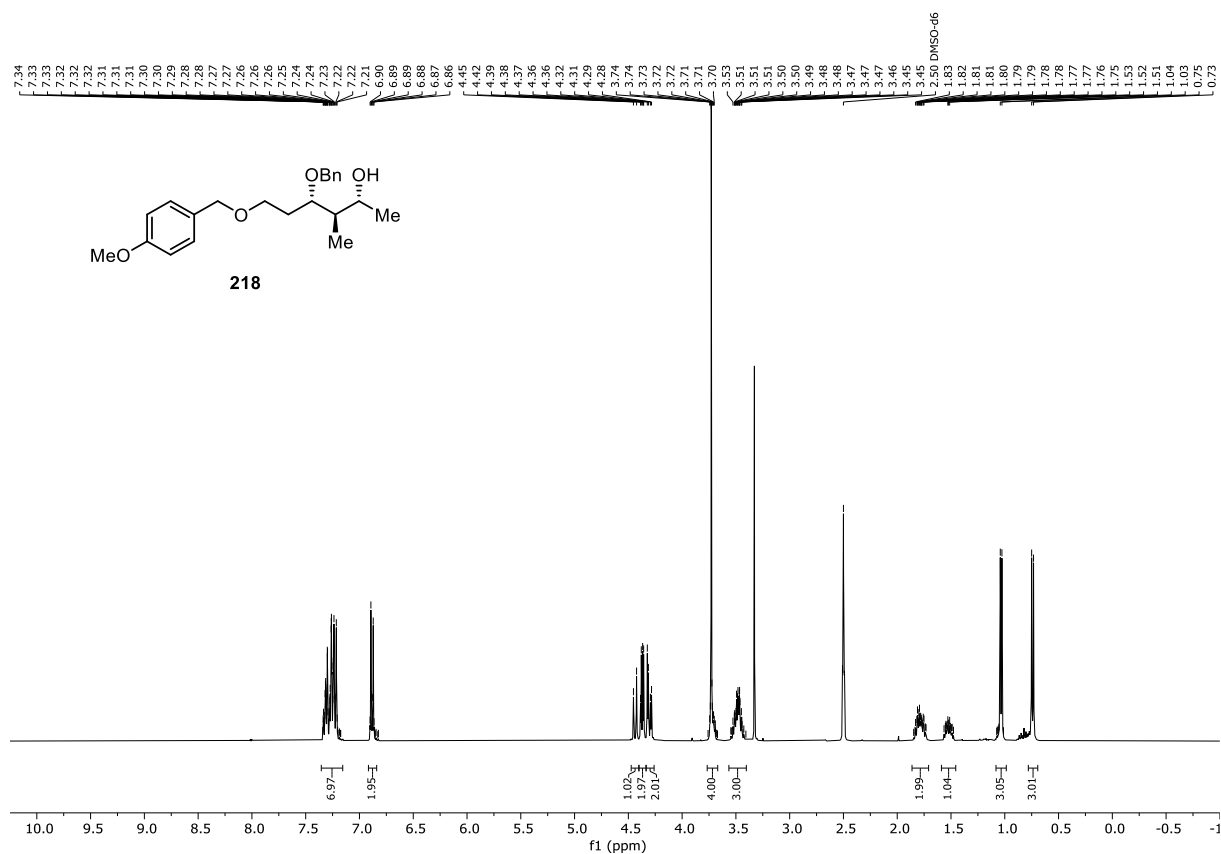


Abbildung 7.103: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, 296 K) von (2R,3R,4S)-4-(Benzyloxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylhexan-2-ol (**218**).

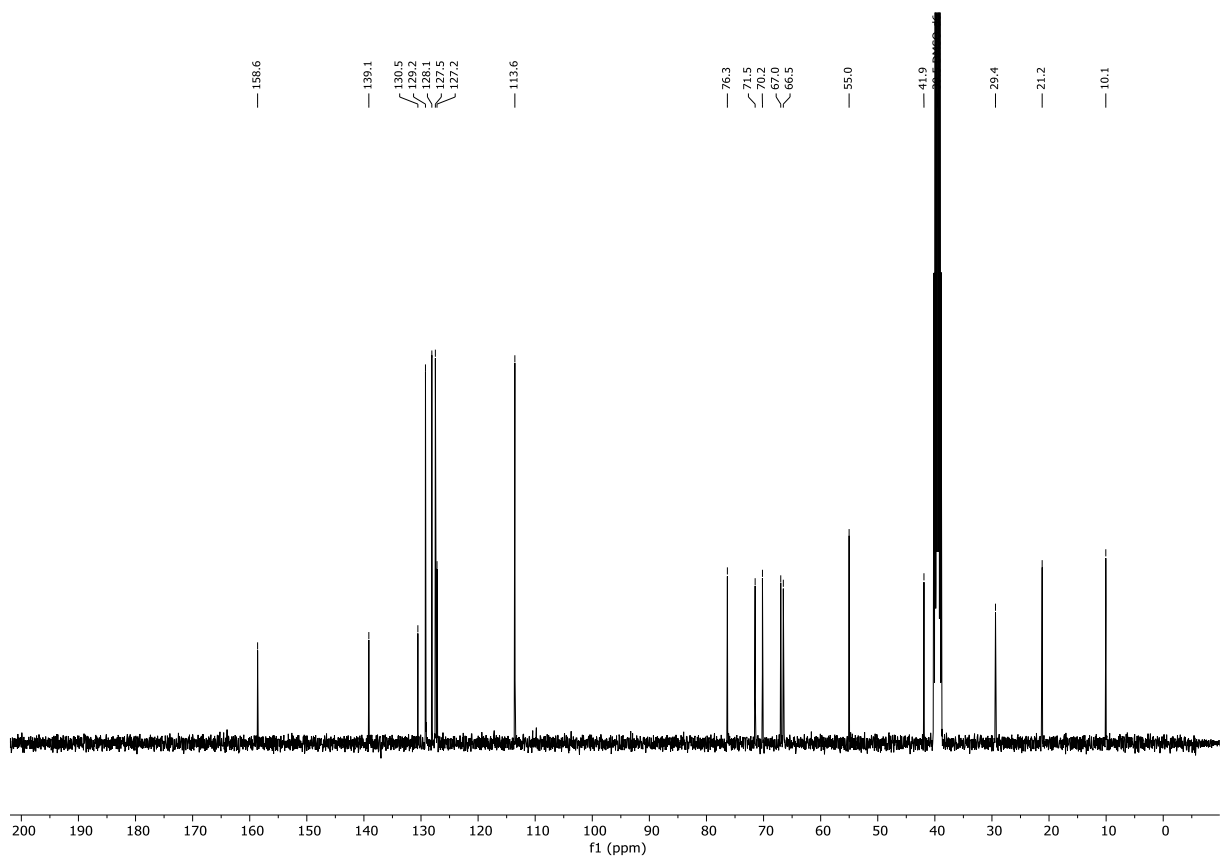


Abbildung 7.104: ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 101 MHz, 296 K) von (2R,3R,4S)-4-(Benzyloxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylhexan-2-ol (**218**).

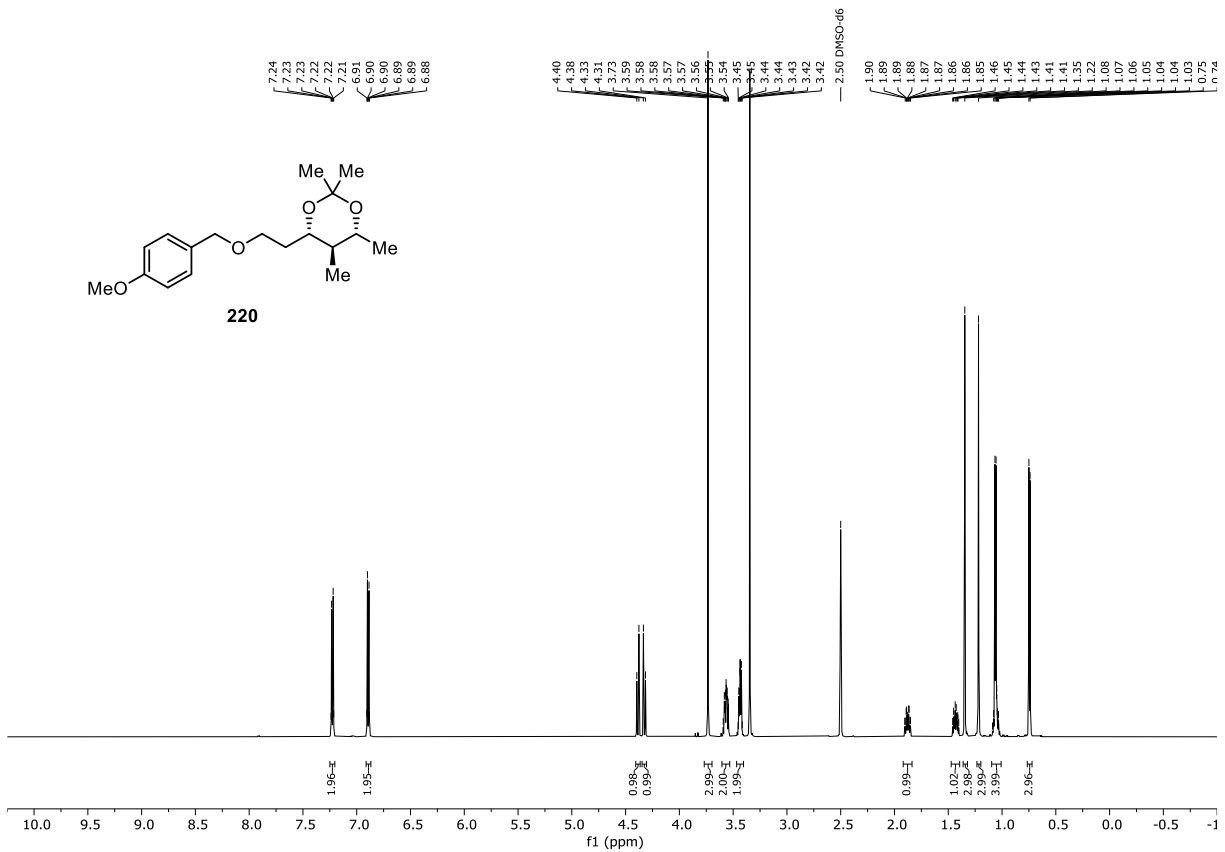


Abbildung 7.105: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz, 296 K) von (4*S*,5*R*,6*R*)-4-(2-((4-Methoxybenzyl)oxy)ethyl)-2,2,5,6-tetramethyl-1,3-dioxan (**220**).

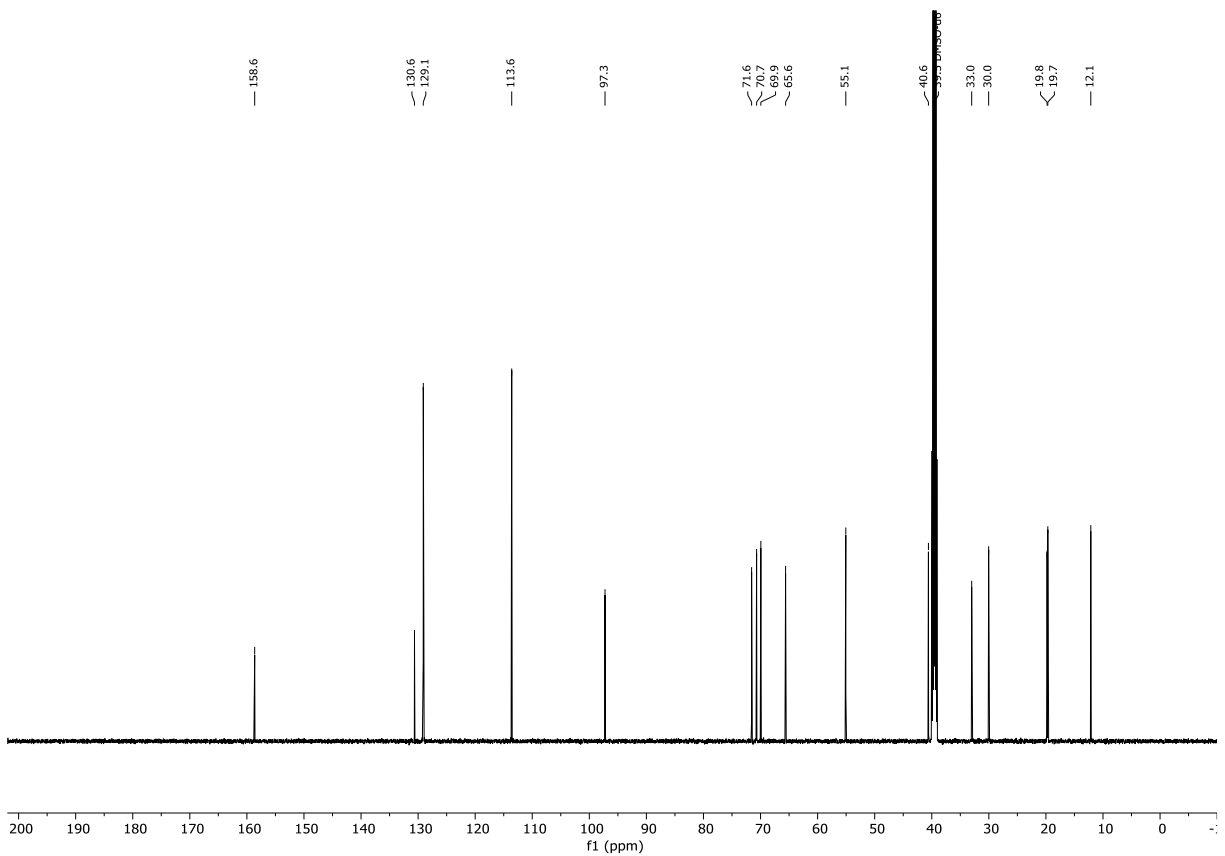


Abbildung 7.106: ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz, 296 K) von (4*S*,5*R*,6*R*)-4-(2-((4-Methoxybenzyl)oxy)ethyl)-2,2,5,6-tetramethyl-1,3-dioxan (**220**).

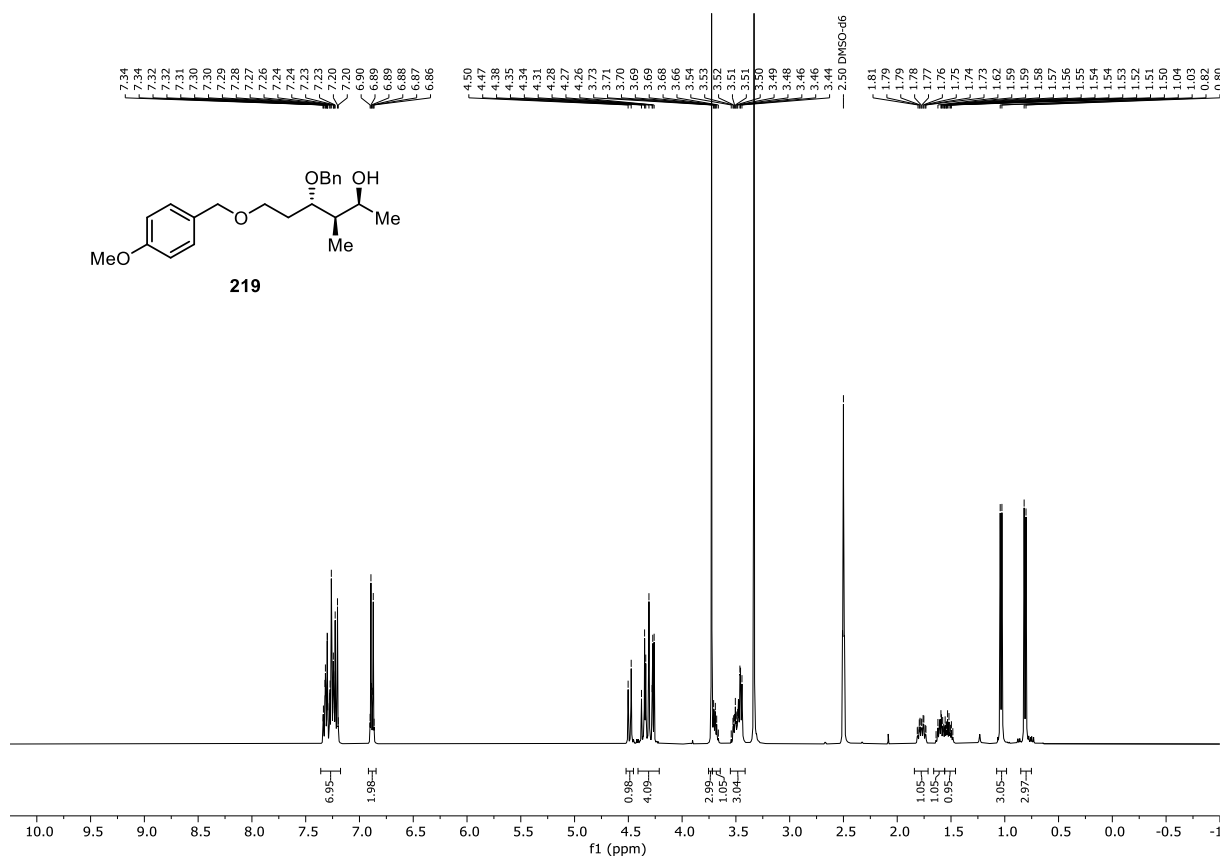


Abbildung 7.107: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, 296 K) von (2S,3R,4S)-4-(Benzyloxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylhexan-2-ol (**219**).

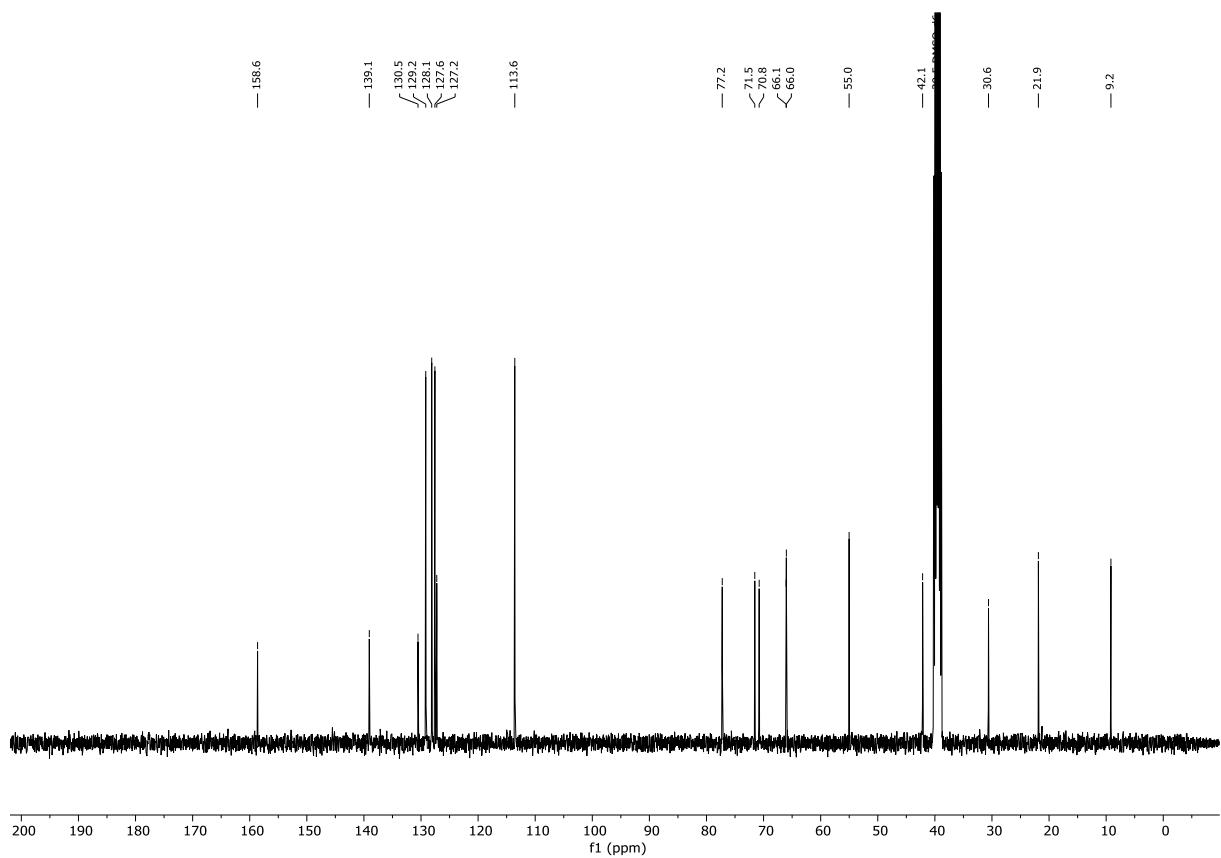


Abbildung 7.108: ¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 101 MHz, 296 K) von (2S,3R,4S)-4-(Benzyloxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylhexan-2-ol (**219**).

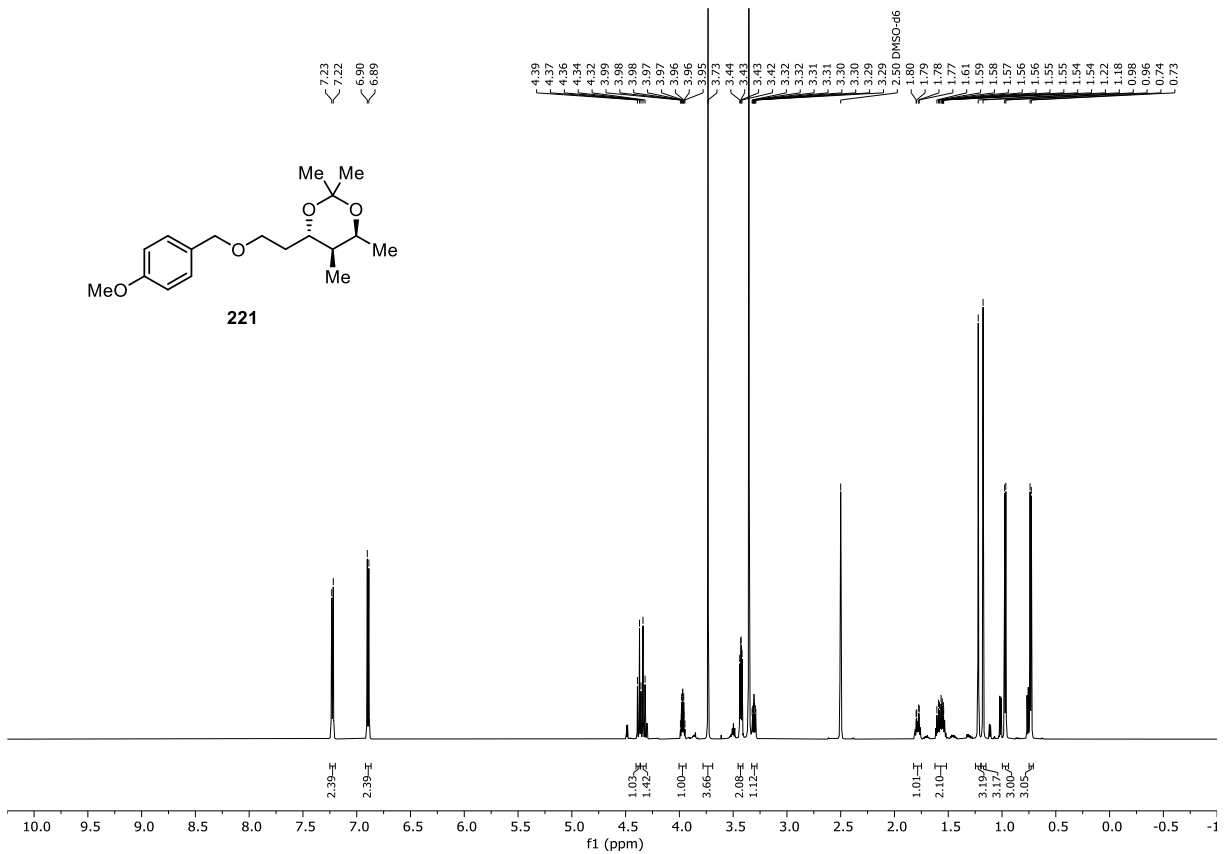


Abbildung 7.109: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz, 296 K) von (4*S*,5*R*,6*S*)-4-(2-((4-Methoxybenzyl)oxy)ethyl)-2,2,5,6-tetramethyl-1,3-dioxan (**221**).

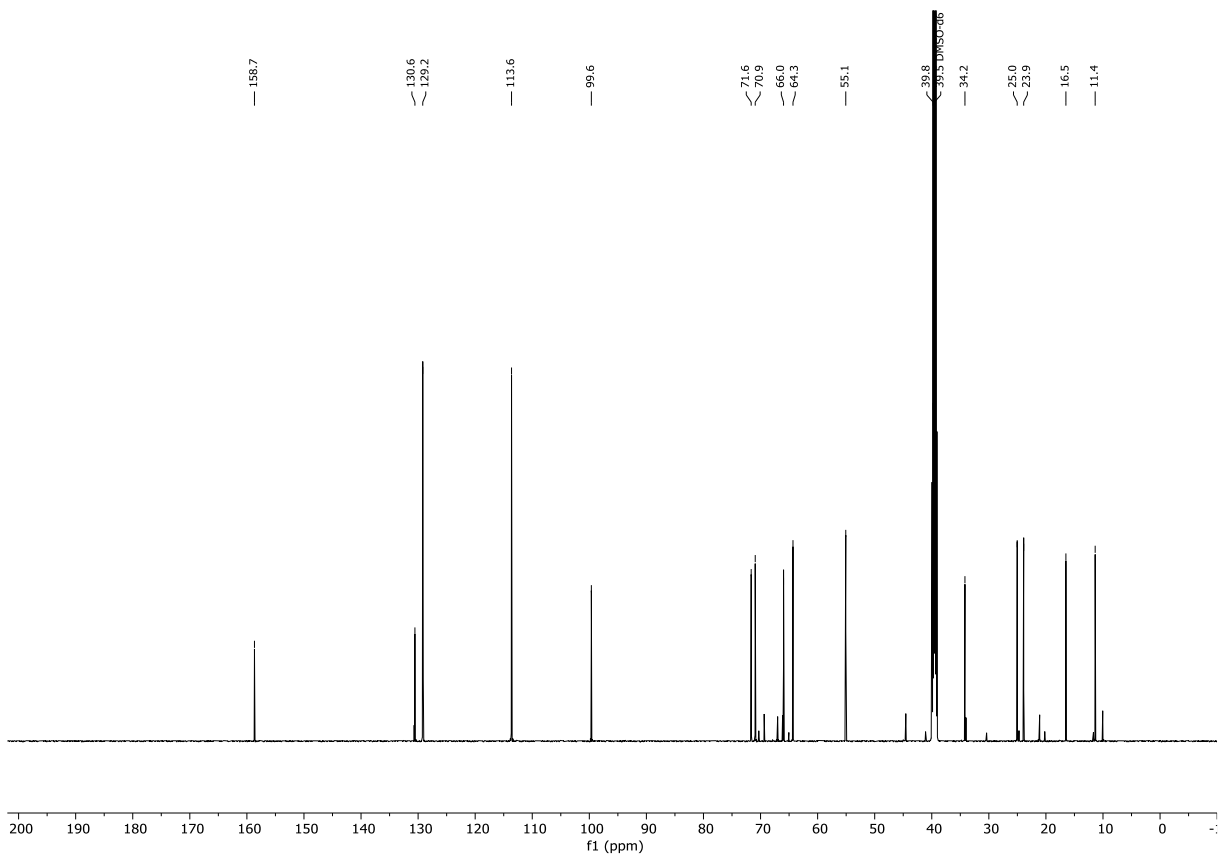


Abbildung 7.110: ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz, 296 K) von (4*S*,5*R*,6*S*)-4-(2-((4-Methoxybenzyl)oxy)ethyl)-2,2,5,6-tetramethyl-1,3-dioxan (**221**).

7.1.4 NMR-Spektren zu Kapitel 3.1.4

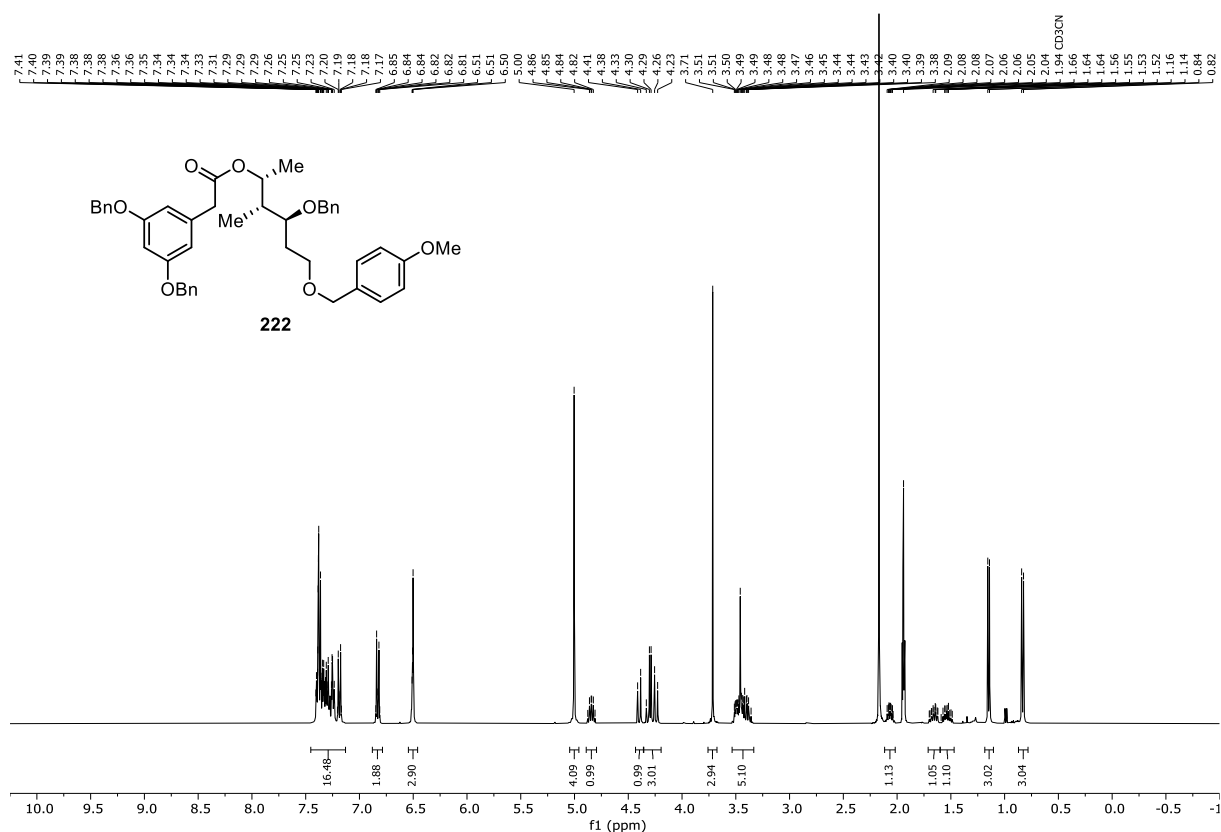


Abbildung 7.111: ¹H-NMR (MeCN-d₃, 400 MHz, 296 K) von (2*R*,3*R*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylhexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**222**).

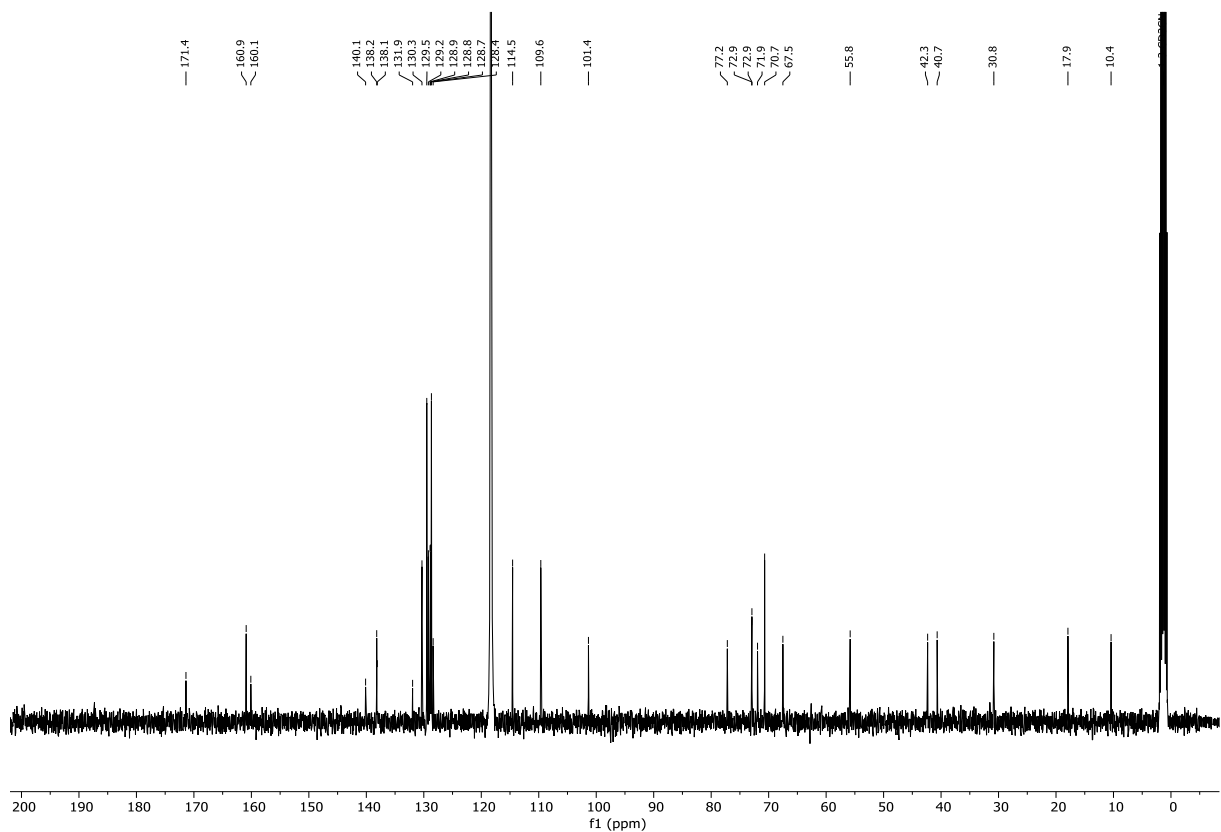


Abbildung 7.112: ¹³C{¹H}-NMR (MeCN-d₃, 101 MHz, 296 K) von (2*R*,3*R*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylhexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**222**).

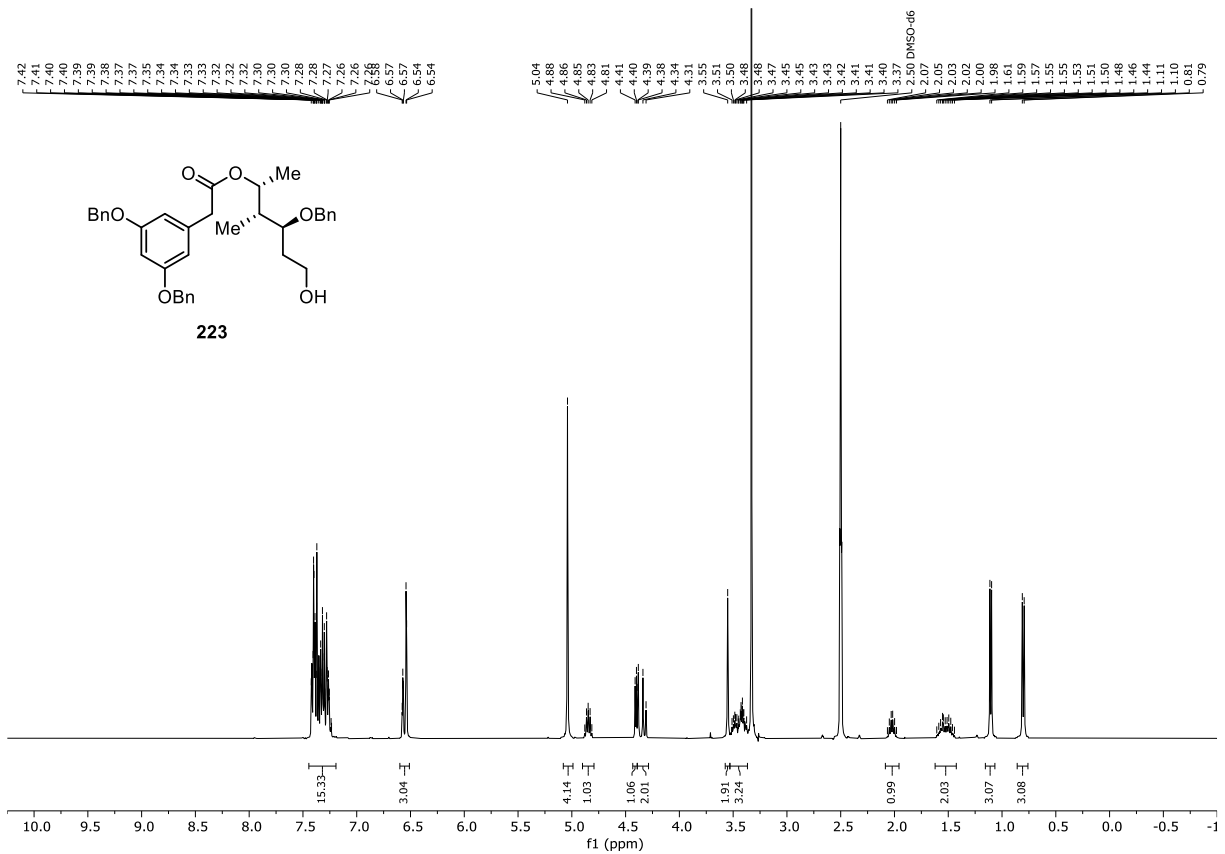


Abbildung 7.113: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, 296 K) von (2*R*,3*R*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-6-hydroxy-3-methylhexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**223**).

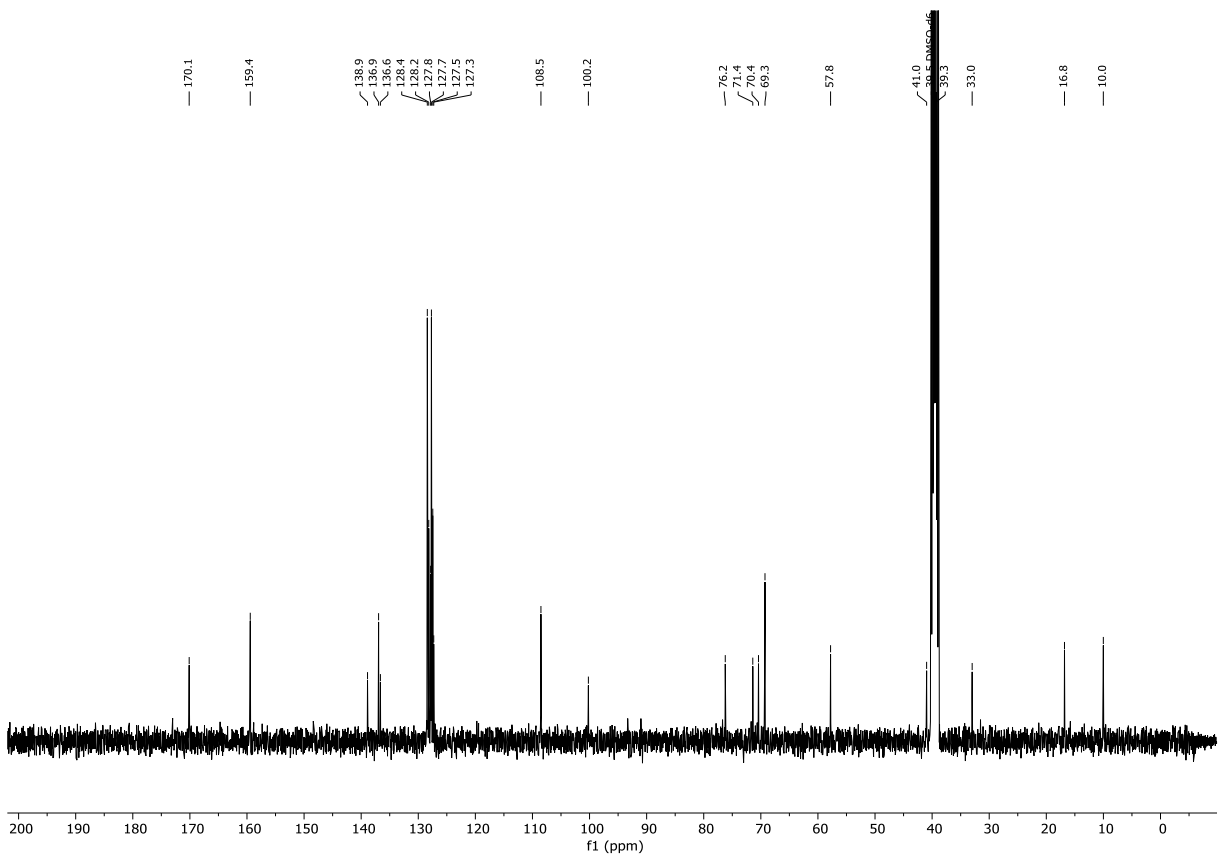


Abbildung 7.114: ¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 101 MHz, 296 K) von (2*R*,3*R*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-6-hydroxy-3-methylhexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**223**).

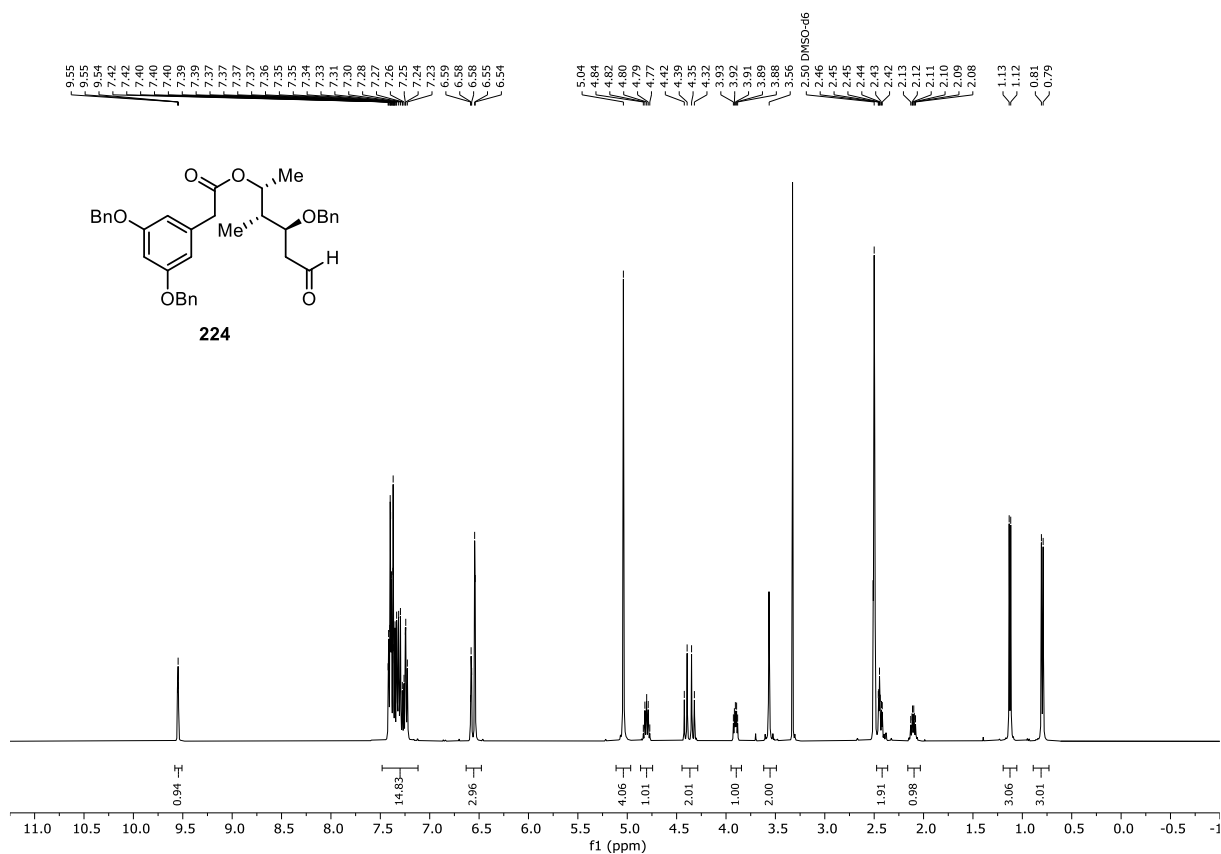


Abbildung 7.115: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, 296 K) von (2R,3R,4S)-4-(Benzyloxy)-3-methyl-6-oxohexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**224**).

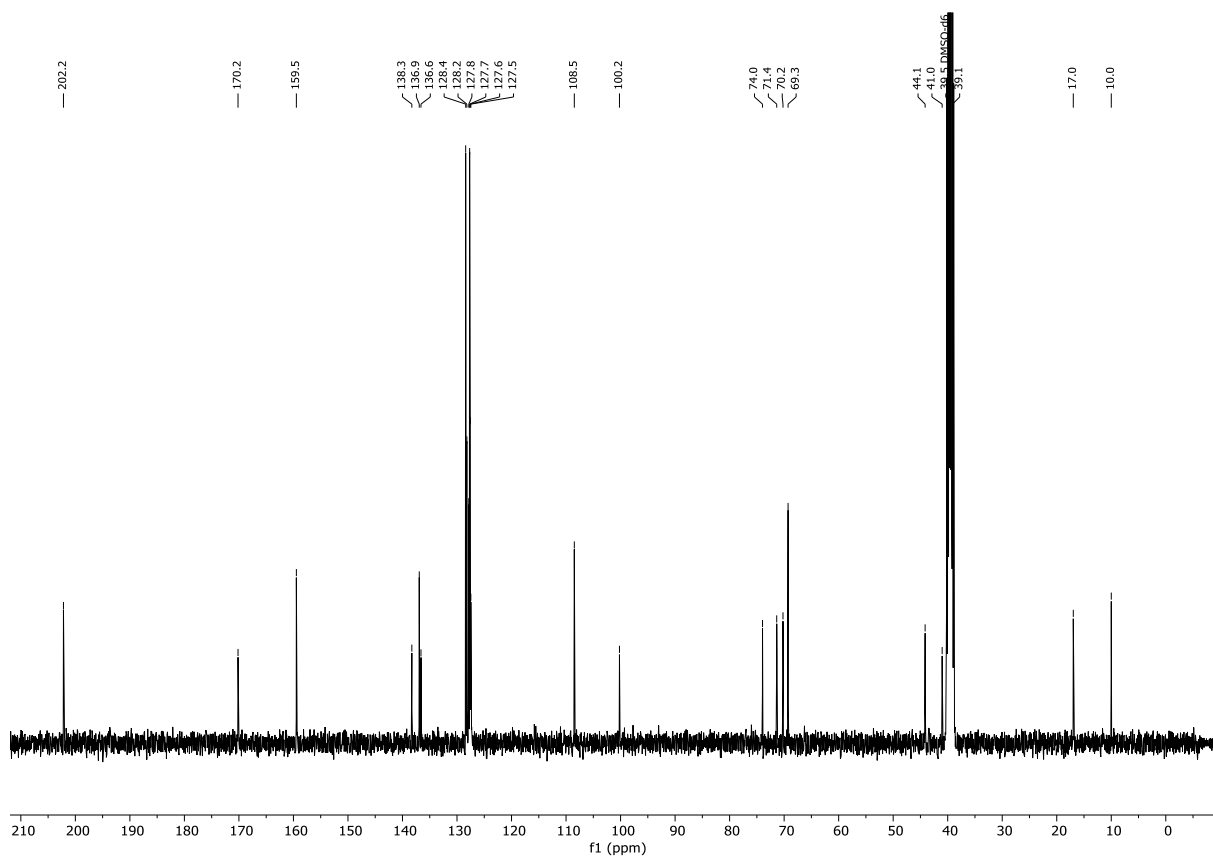


Abbildung 7.116: ¹³C(¹H)-NMR (DMSO-d₆, 101 MHz, 296 K) von (2R,3R,4S)-4-(Benzyloxy)-3-methyl-6-oxohexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**224**).

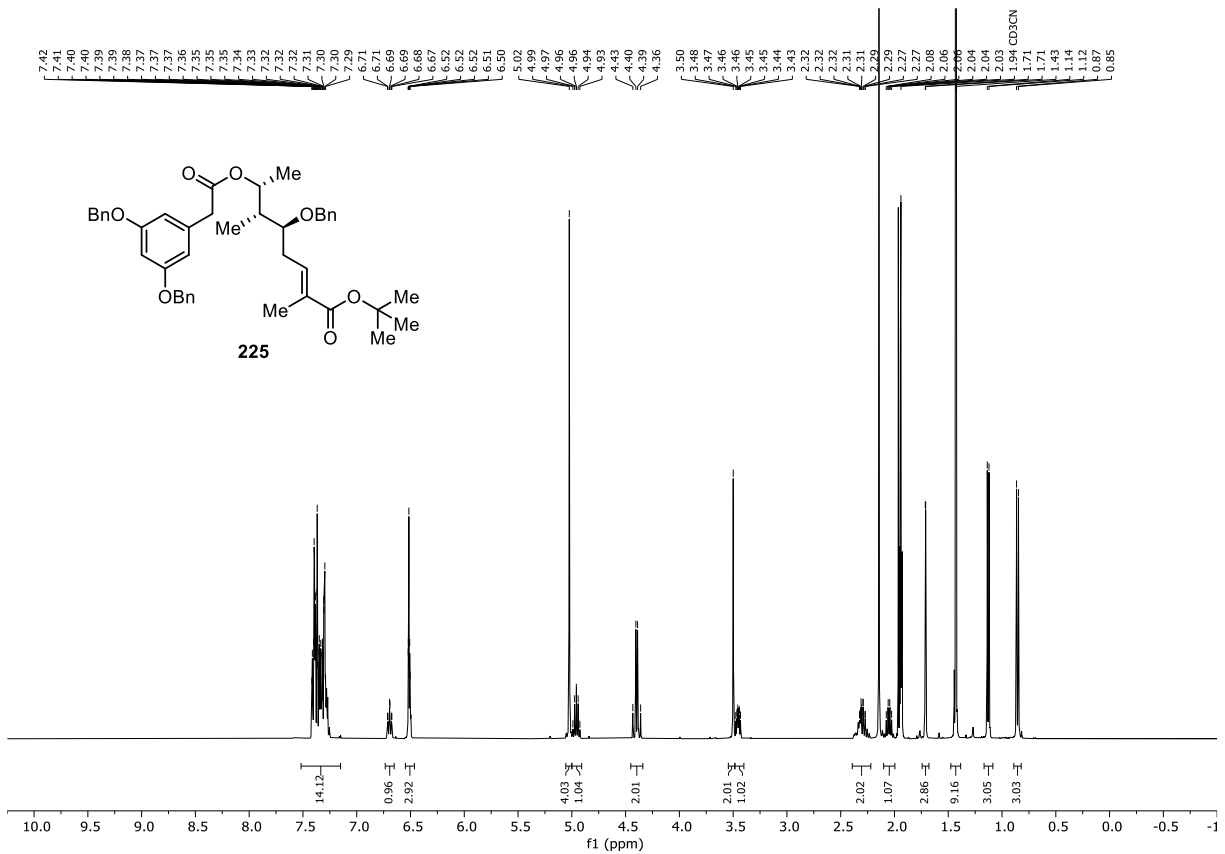


Abbildung 7.117: ¹H-NMR (MeCN-d₃, 400 MHz, 296 K) von *(5S,6R,7R,E)*-5-(Benzyloxy)-7-(2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (**225**).

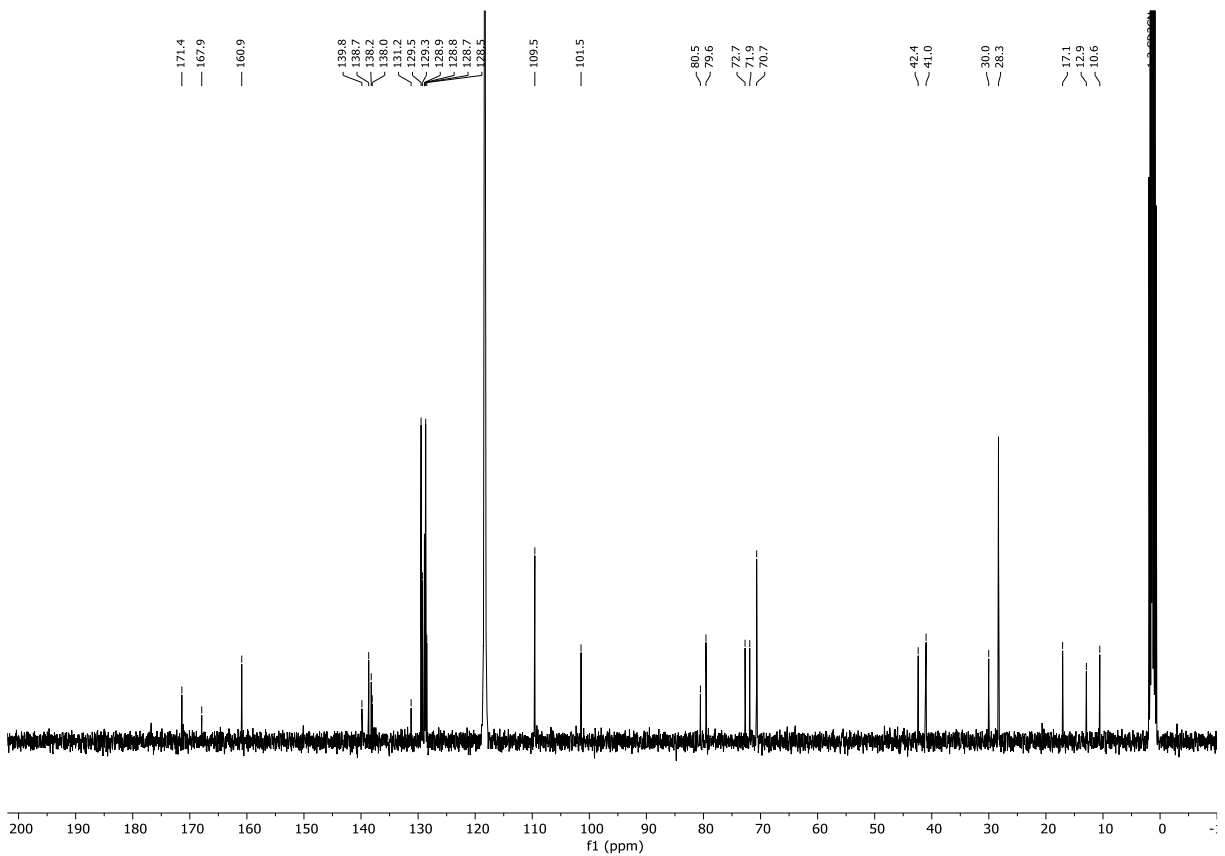


Abbildung 7.118: ¹³C{¹H}-NMR (MeCN-d₃, 101 MHz, 296 K) von *(5S,6R,7R,E)*-5-(Benzyloxy)-7-(2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (**225**).

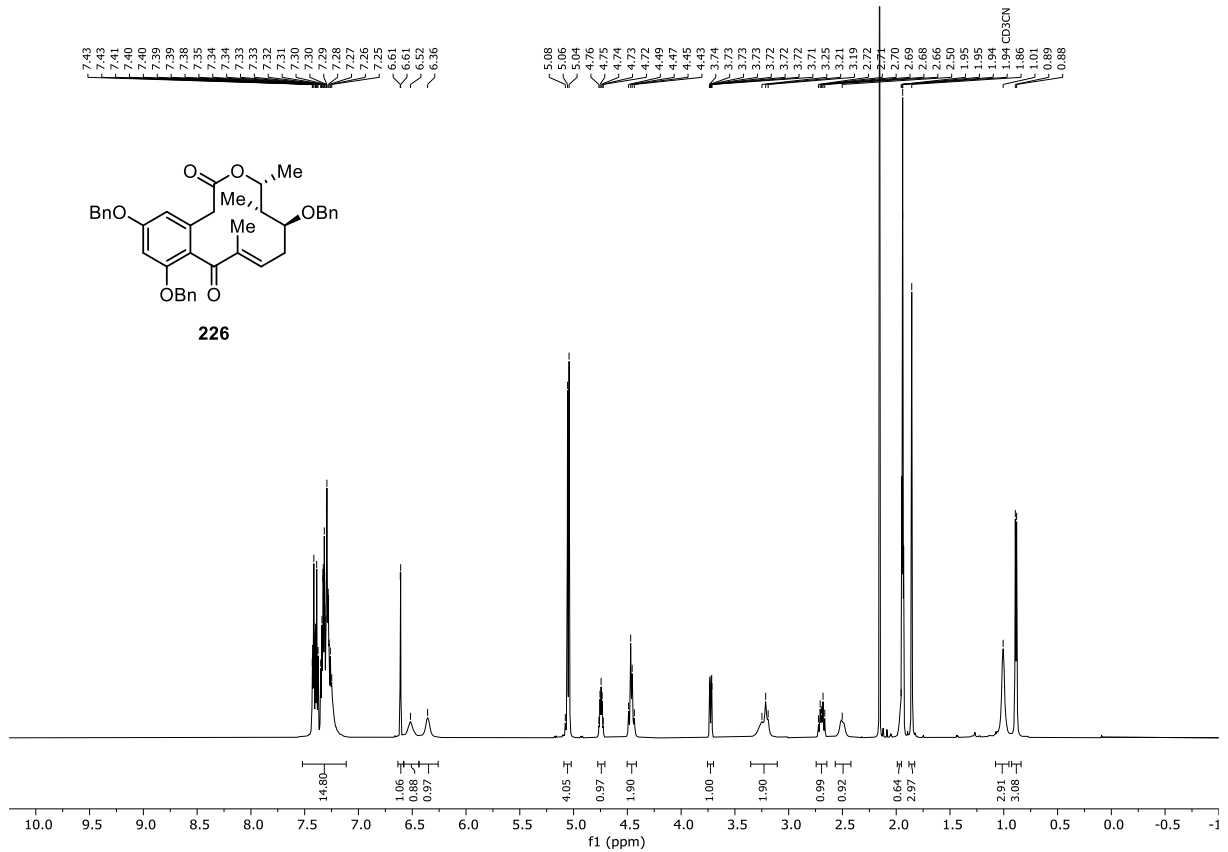


Abbildung 7.119: ¹H-NMR (MeCN-d₃, 600 MHz, 296 K) von (13S,14R,15R)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**226**).

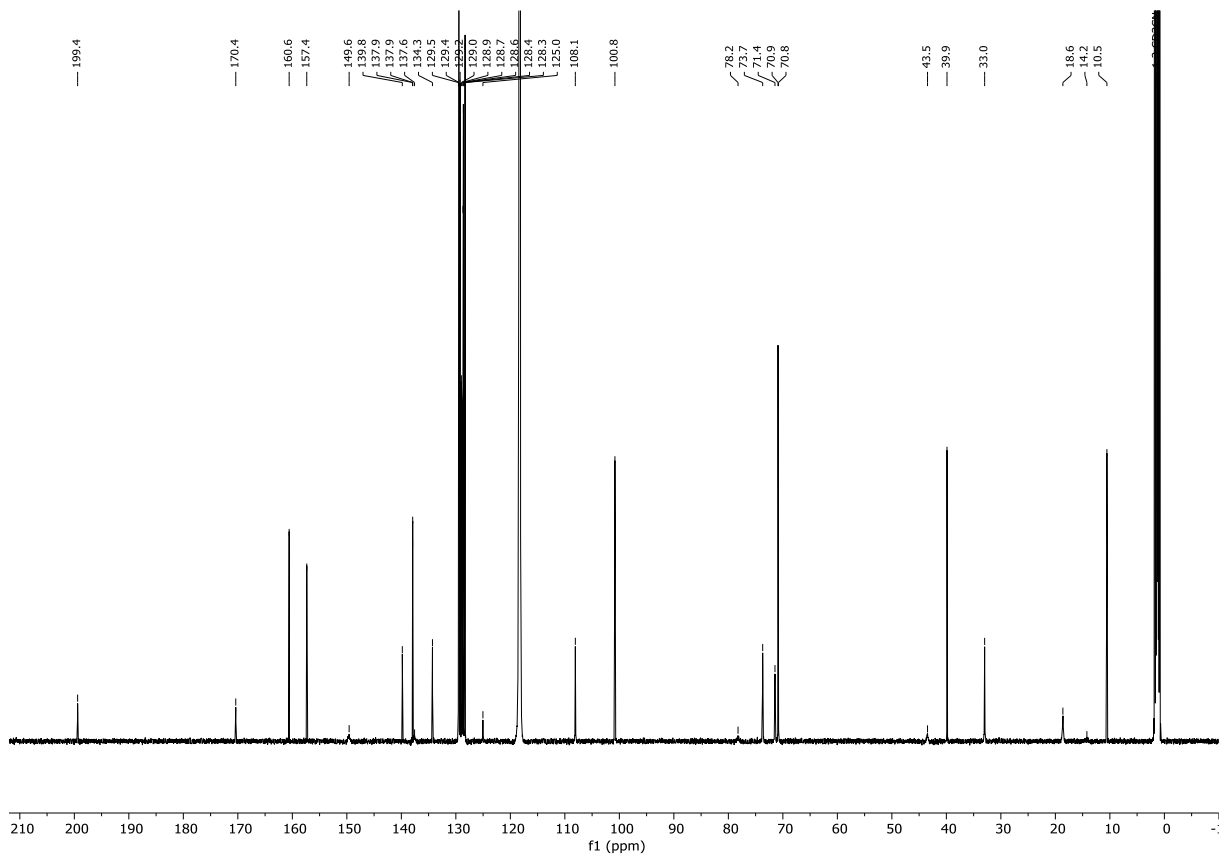


Abbildung 7.120: ¹³C{¹H}-NMR (MeCN-d₃, 151 MHz, 296 K) von (13S,14R,15R)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**226**).

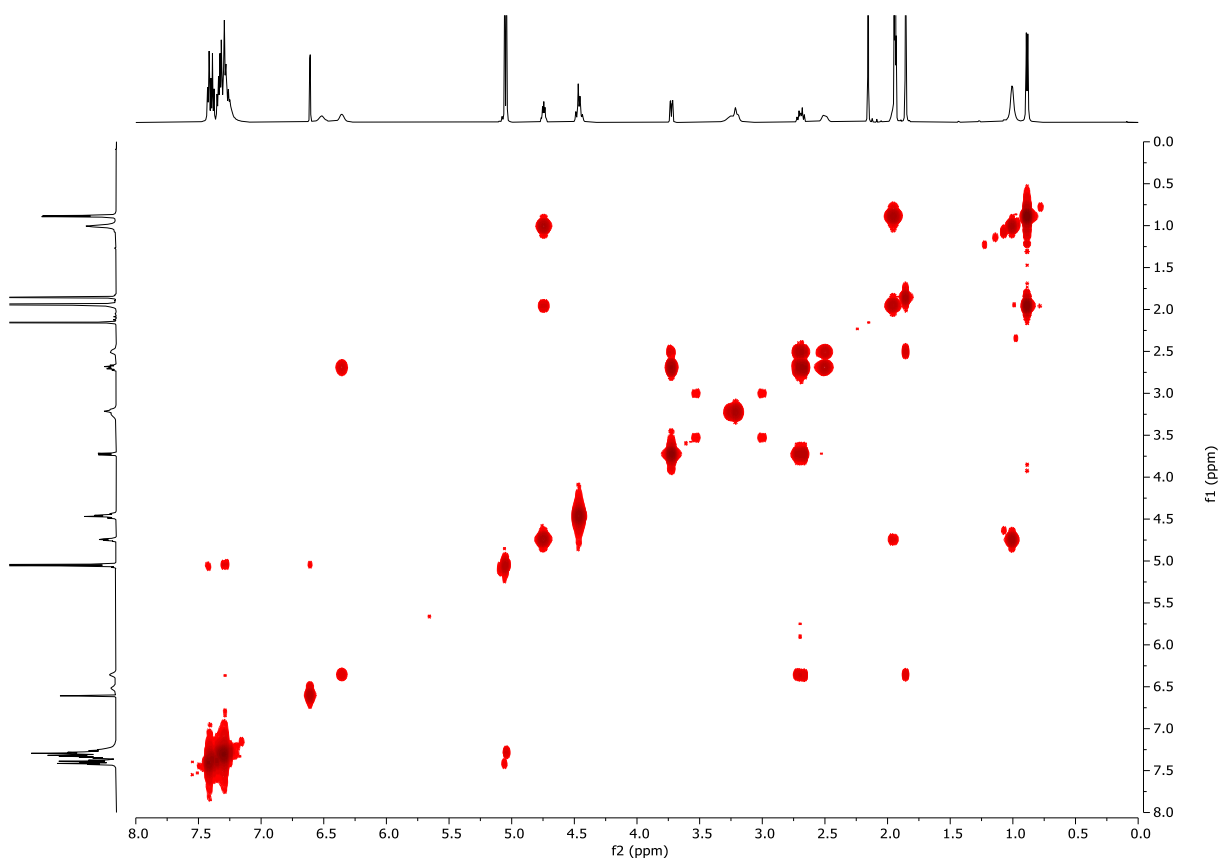


Abbildung 7.121: ^1H - ^1H -COSY (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*R*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**226**).

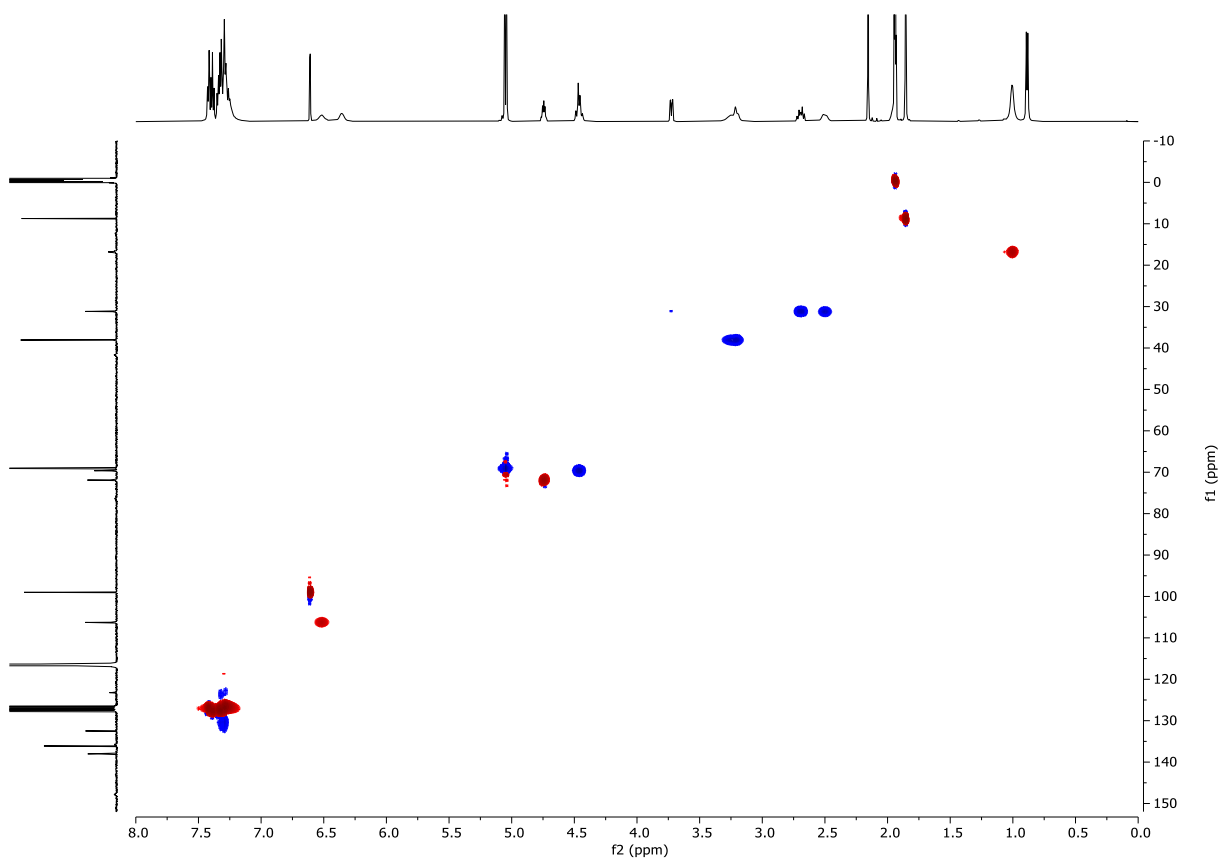


Abbildung 7.122: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*R*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**226**).

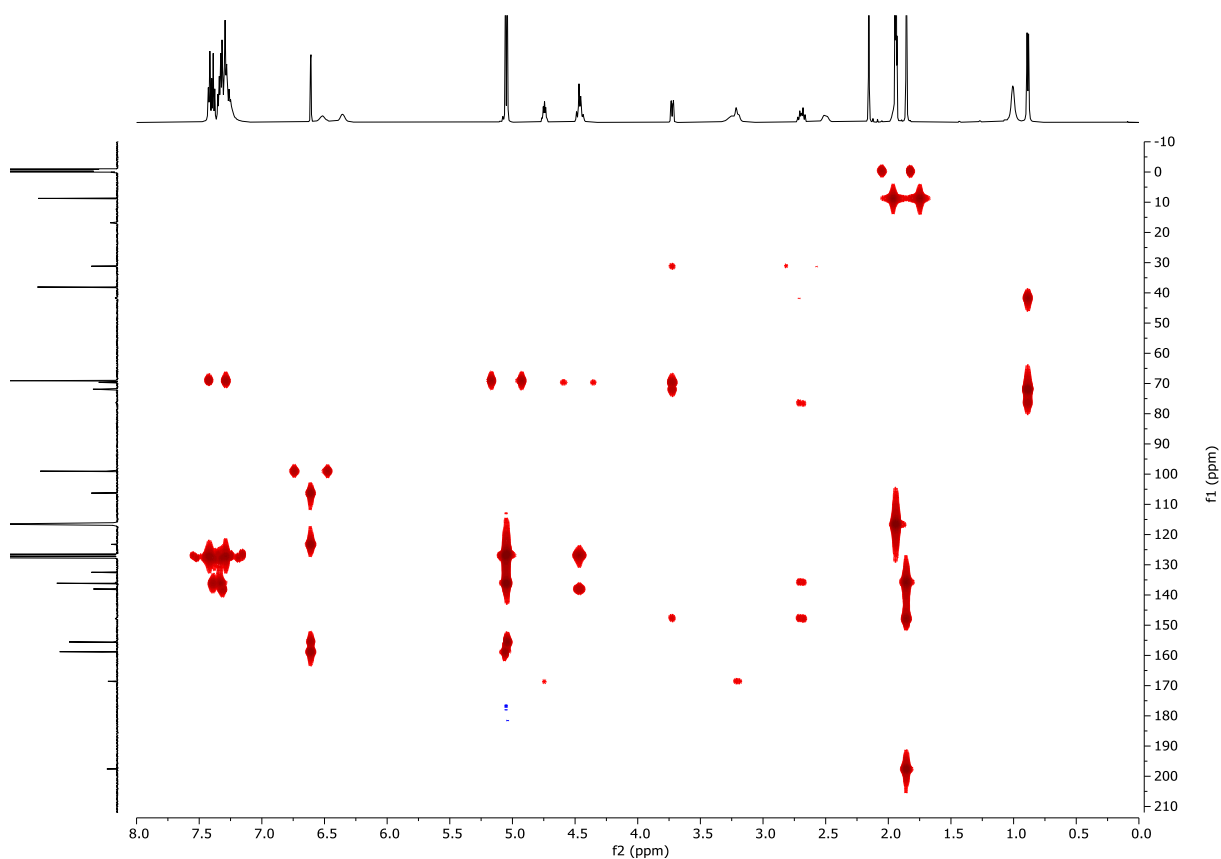


Abbildung 7.123: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*R*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**226**).

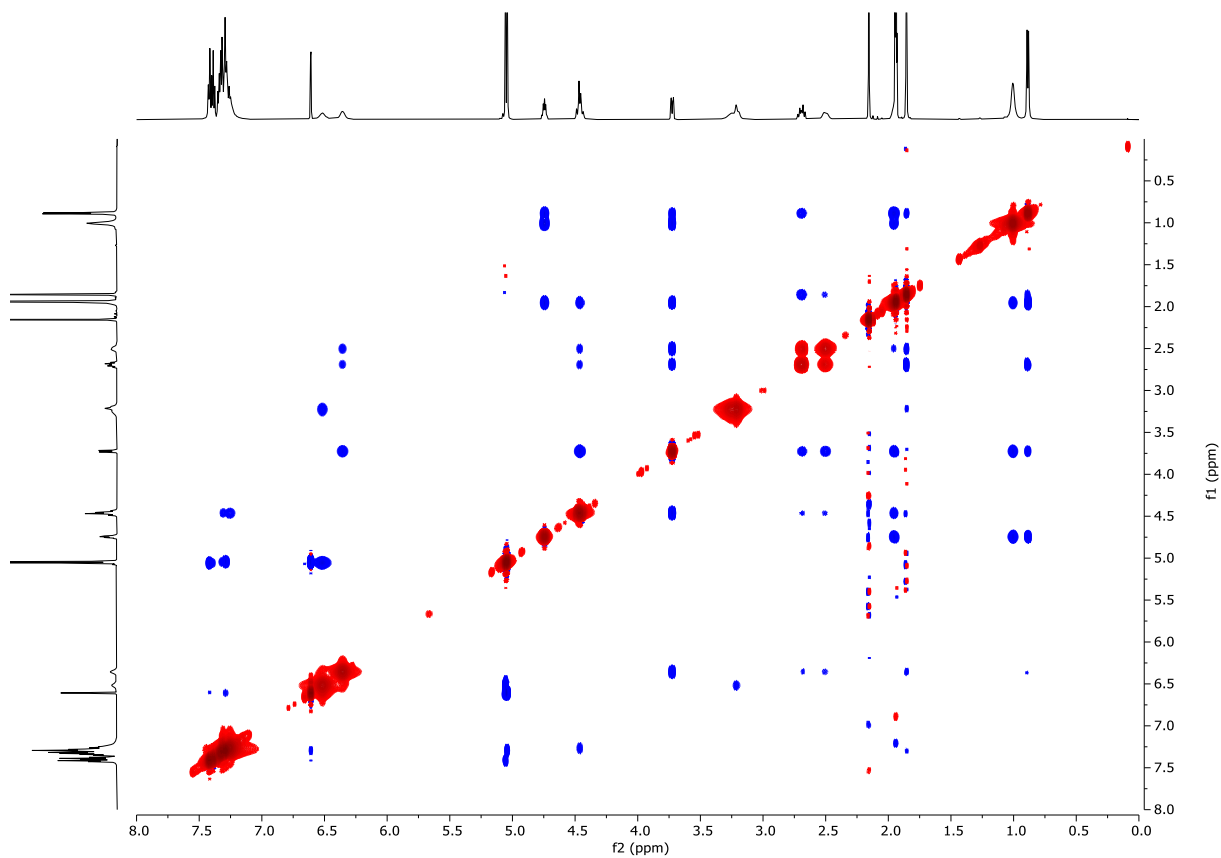


Abbildung 7.124: ^1H - ^1H -NOESY (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*R*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**226**).

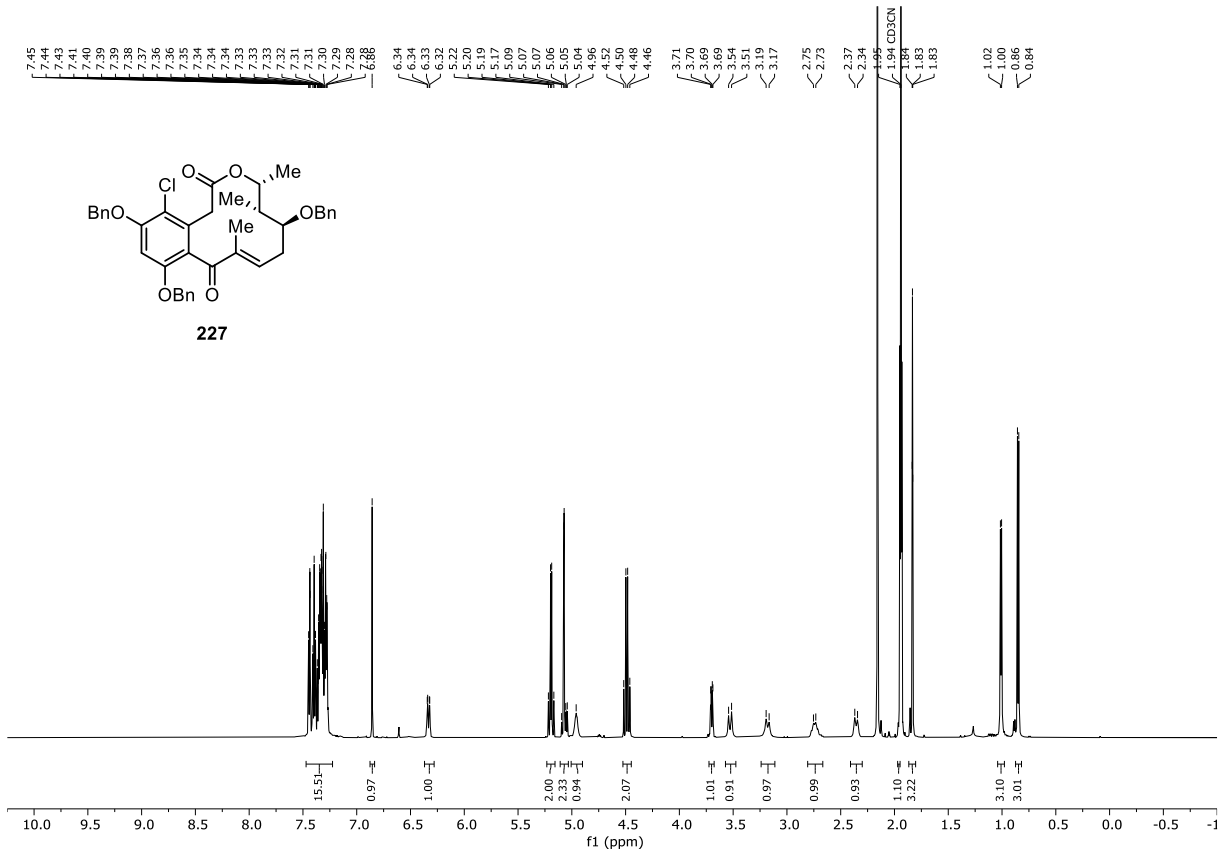


Abbildung 7.125: ¹H-NMR (MeCN-d₃, 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*R*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**227**).

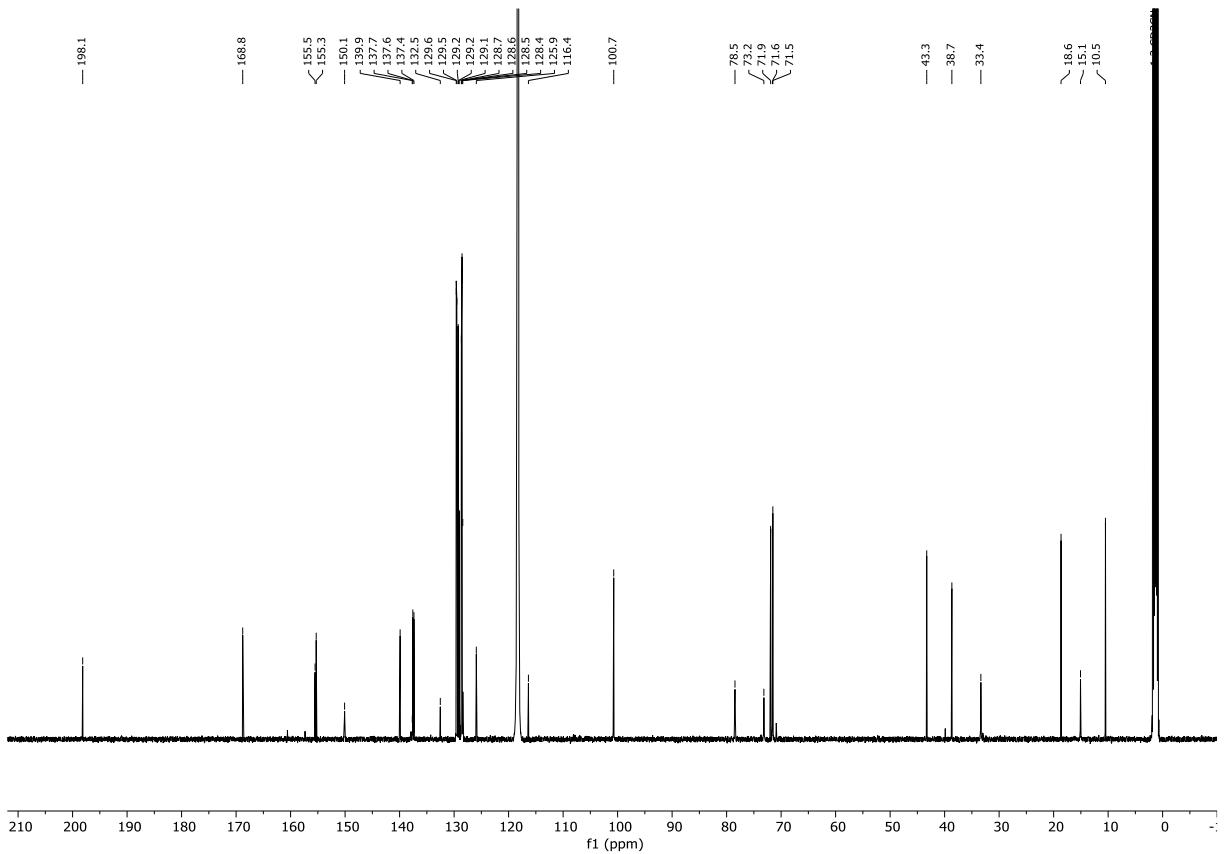


Abbildung 7.126: ¹³C(¹H)-NMR (MeCN-d₃, 151 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*R*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**227**).

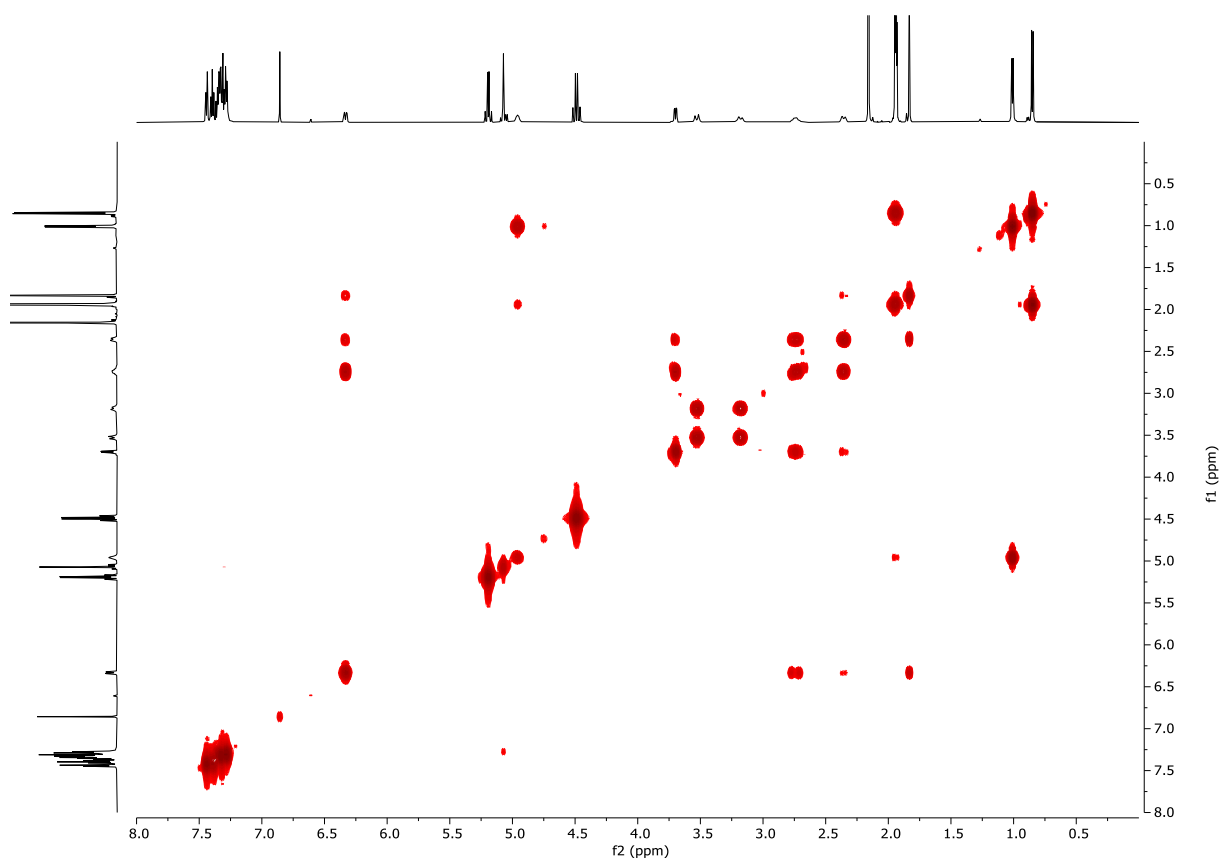


Abbildung 7.127: ^1H - ^1H -COSY (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*R*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**227**).

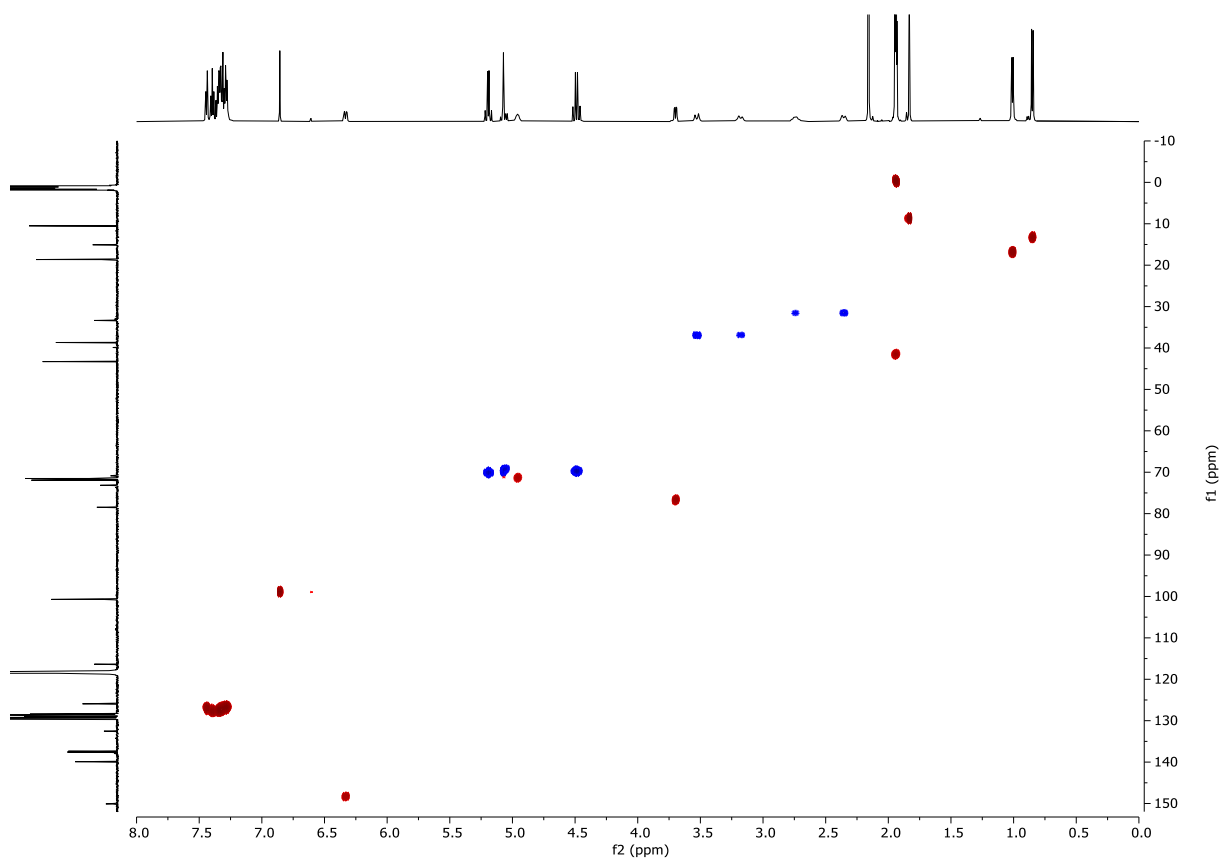


Abbildung 7.128: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*R*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**227**).

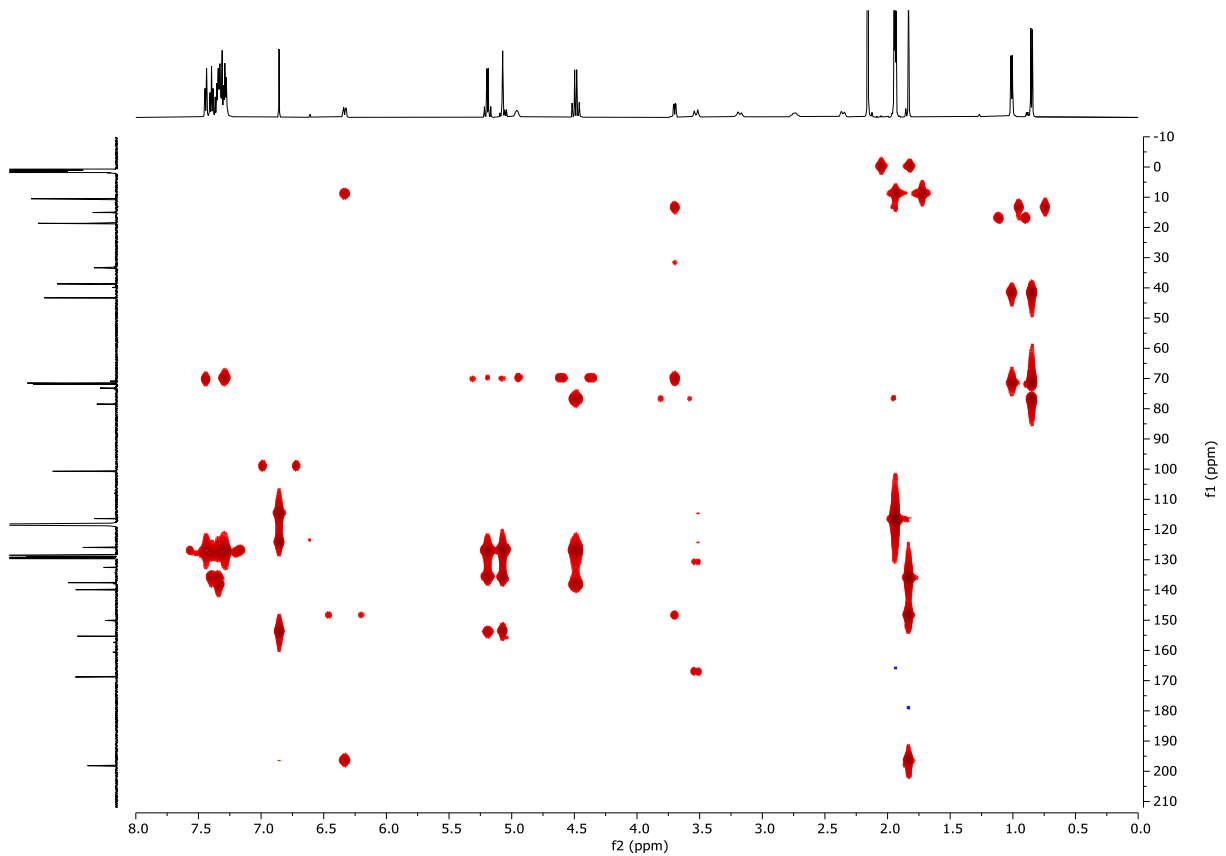


Abbildung 7.129: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*R*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**227**).

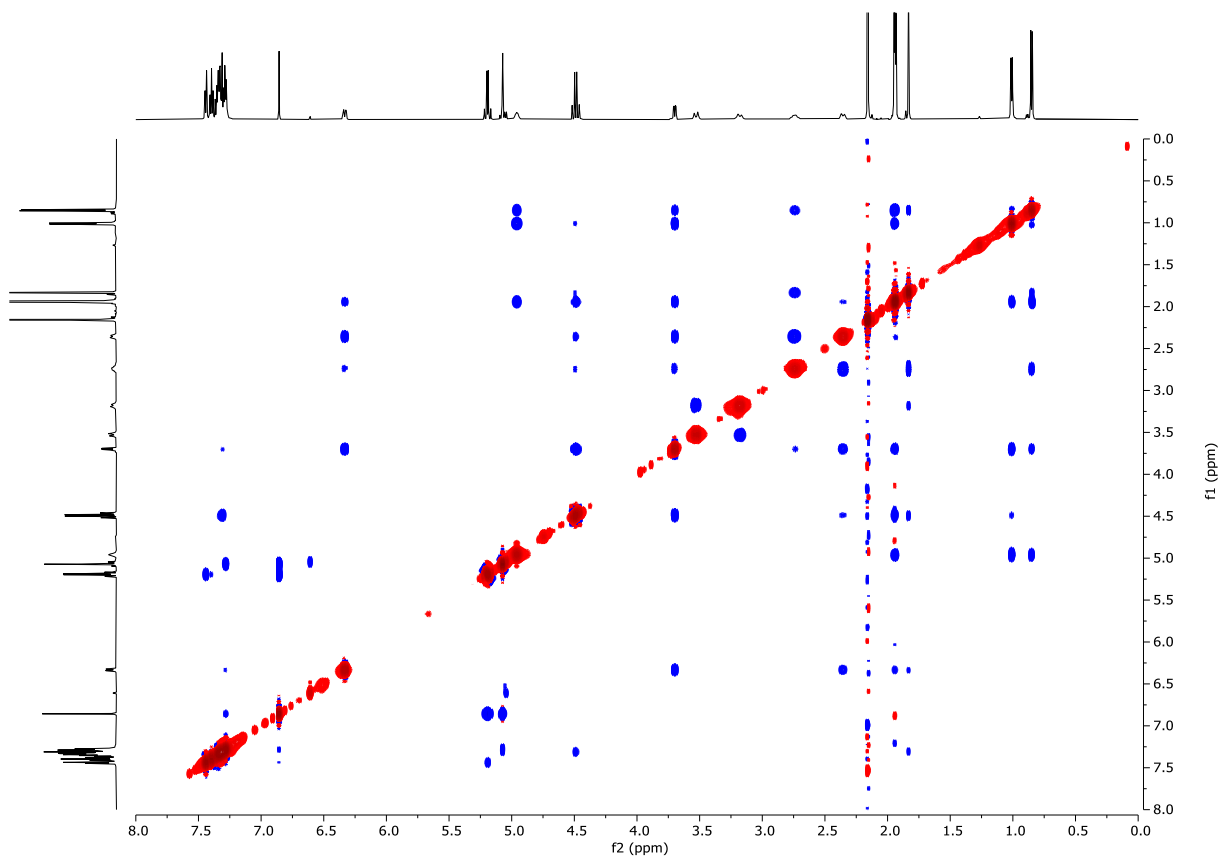


Abbildung 7.130: ^1H - ^1H -NOESY (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*R*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**227**).

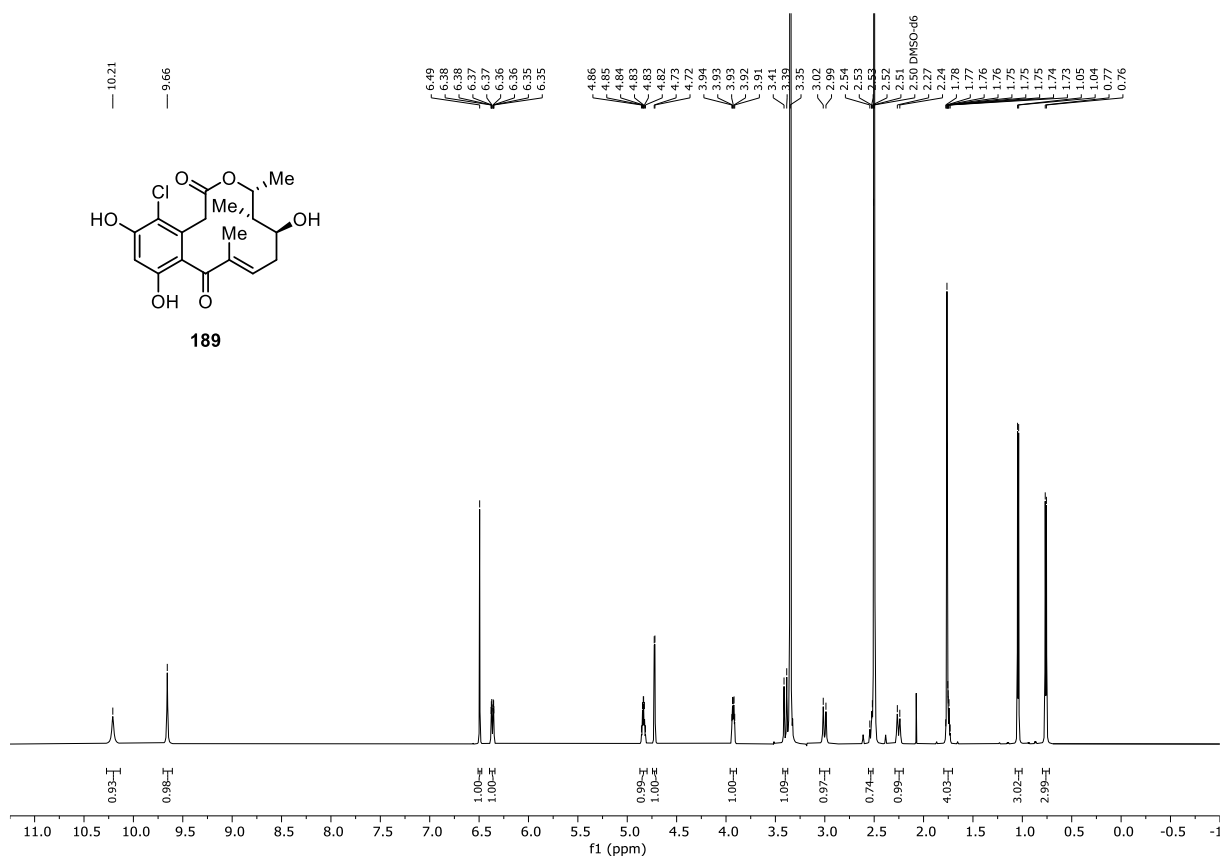


Abbildung 7.131: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz, 296 K) von (13S,14S,15R)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**).

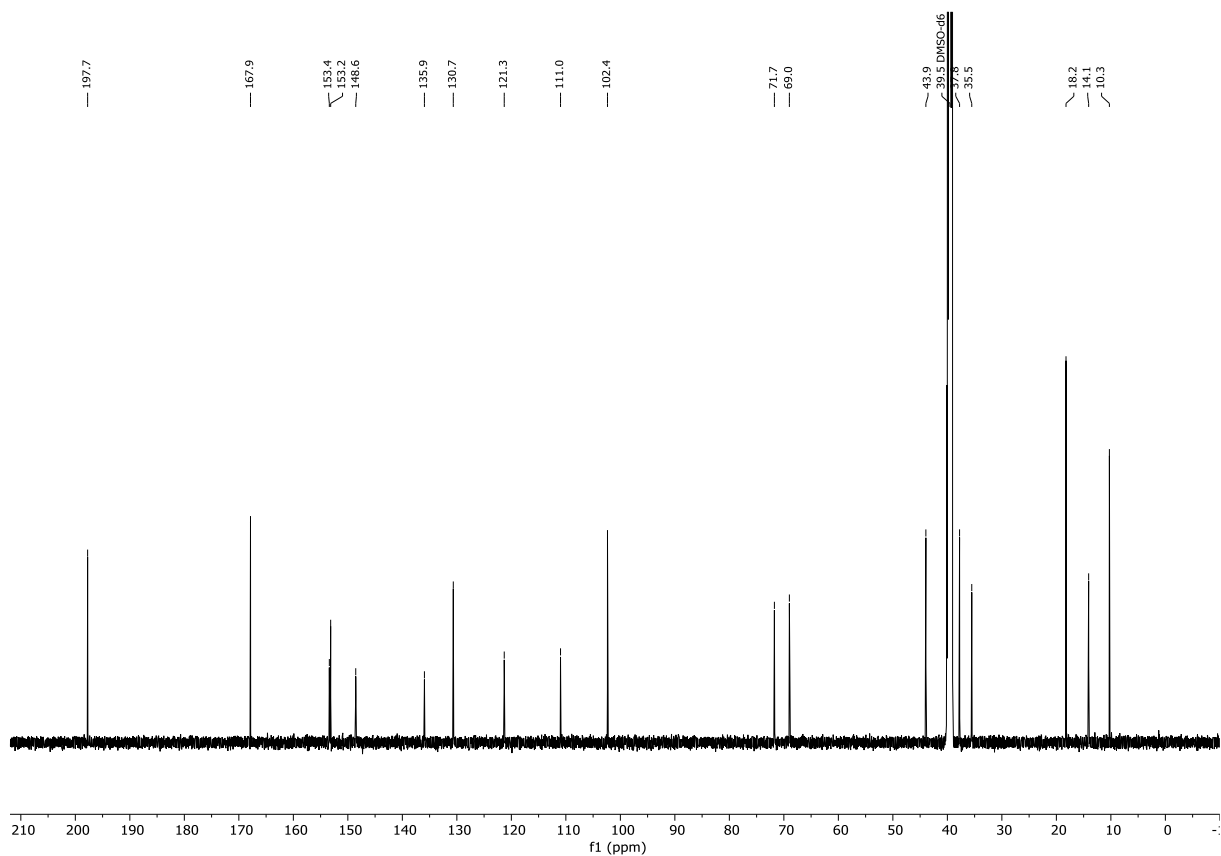


Abbildung 7.132: ¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz, 296 K) von (13S,14S,15R)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**).

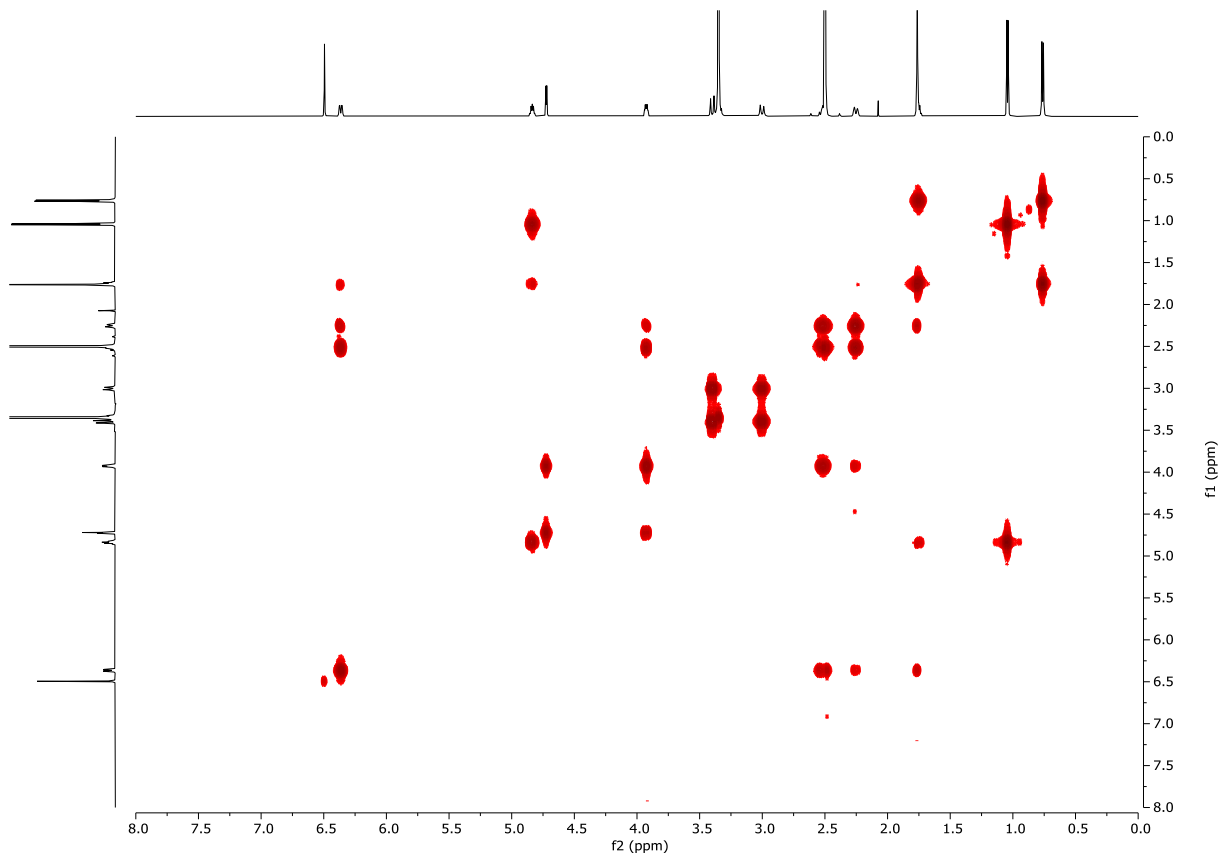


Abbildung 7.133: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**).

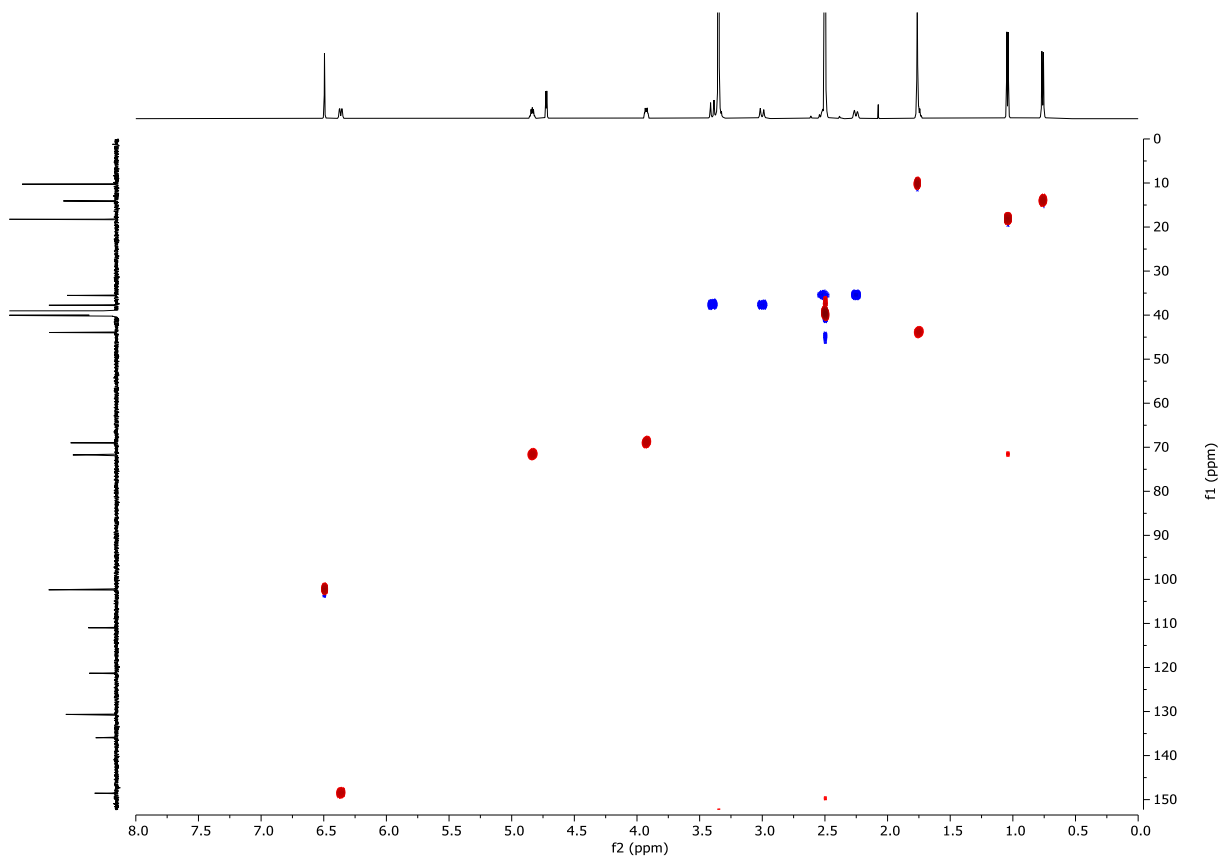


Abbildung 7.134: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**).

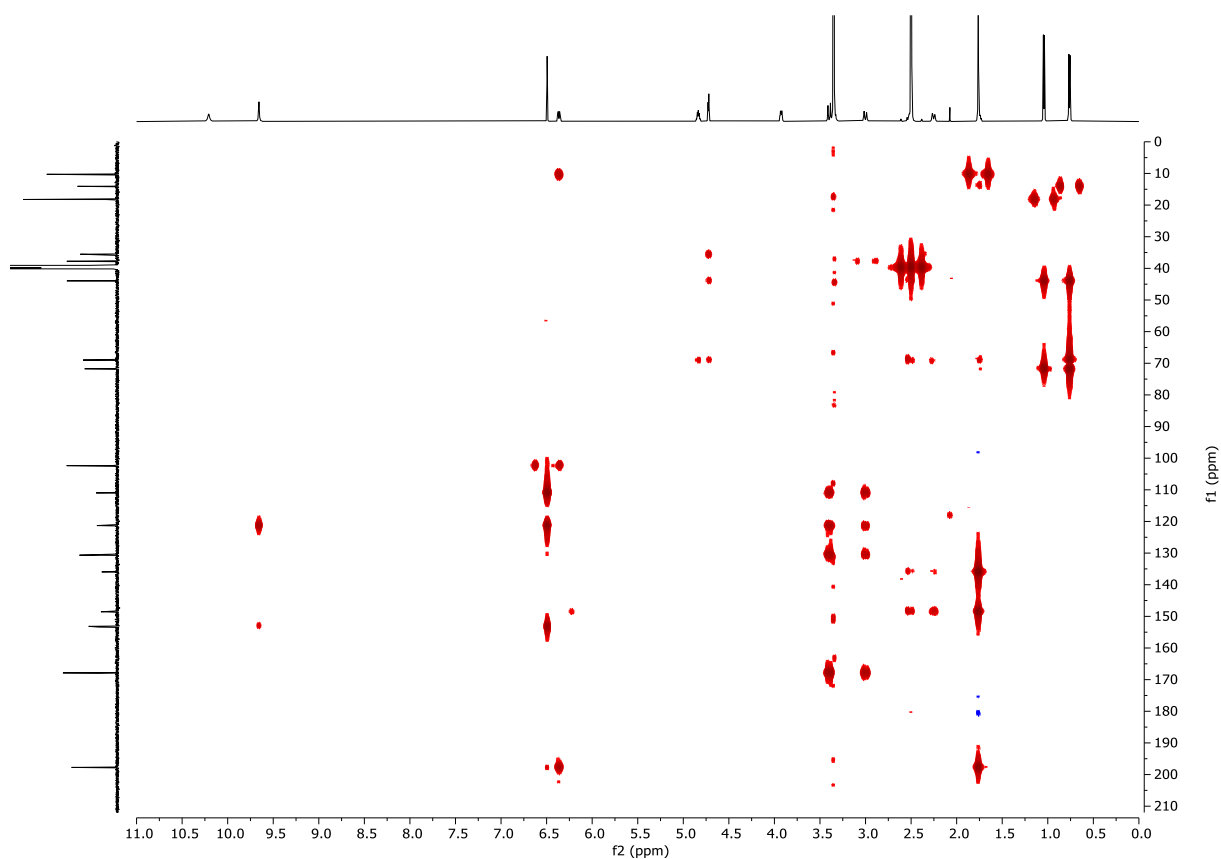


Abbildung 7.135: $^1\text{H}-^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**).

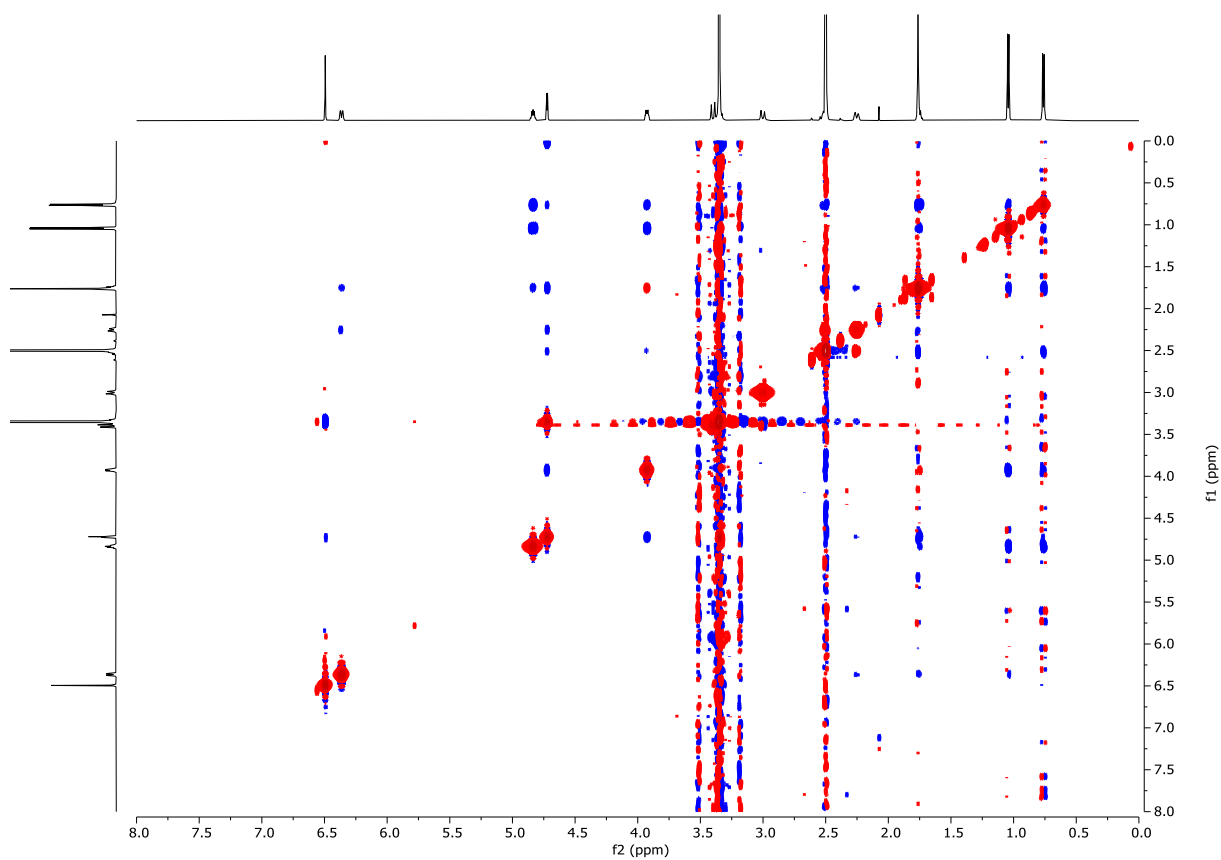


Abbildung 7.136: $^1\text{H}-^1\text{H}$ -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**).

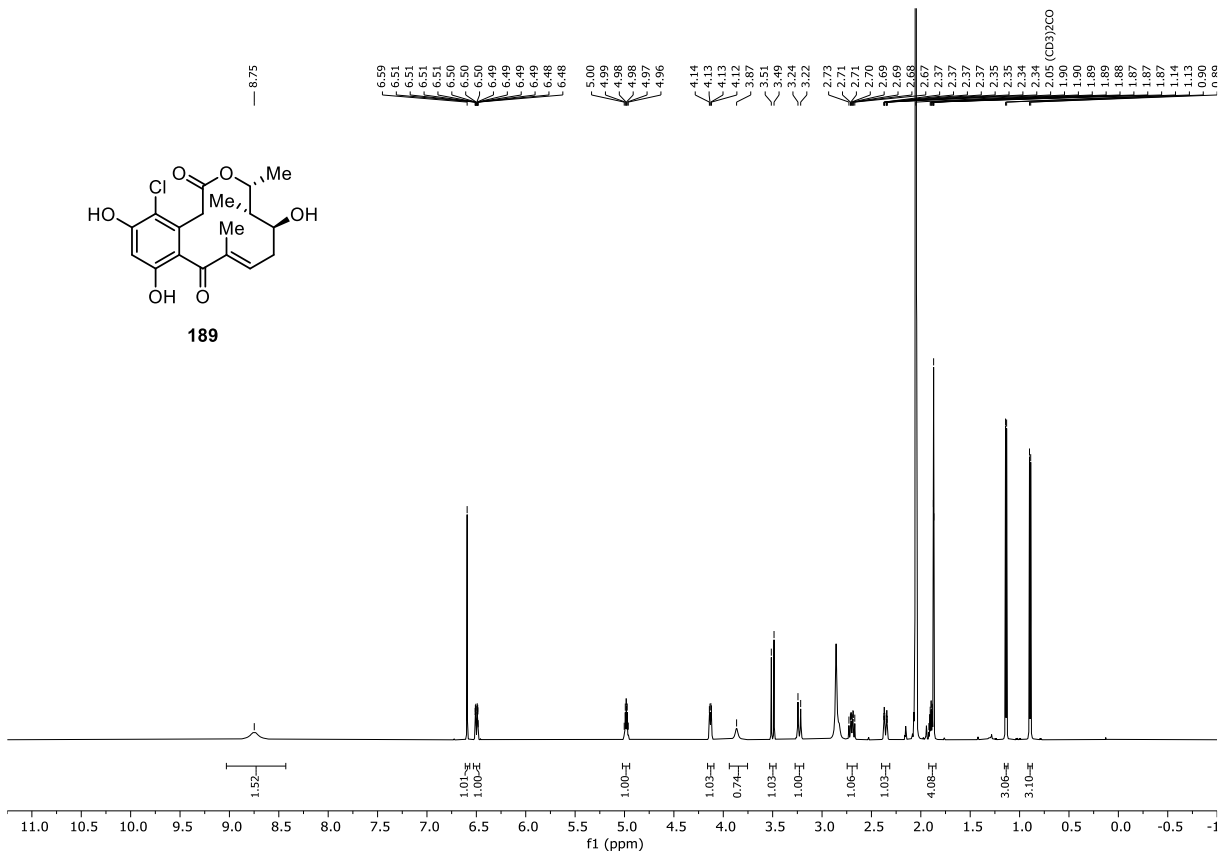


Abbildung 7.137: ¹H-NMR (Acetone-d₆, 600 MHz, 296 K) von (13S,14S,15R)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**).

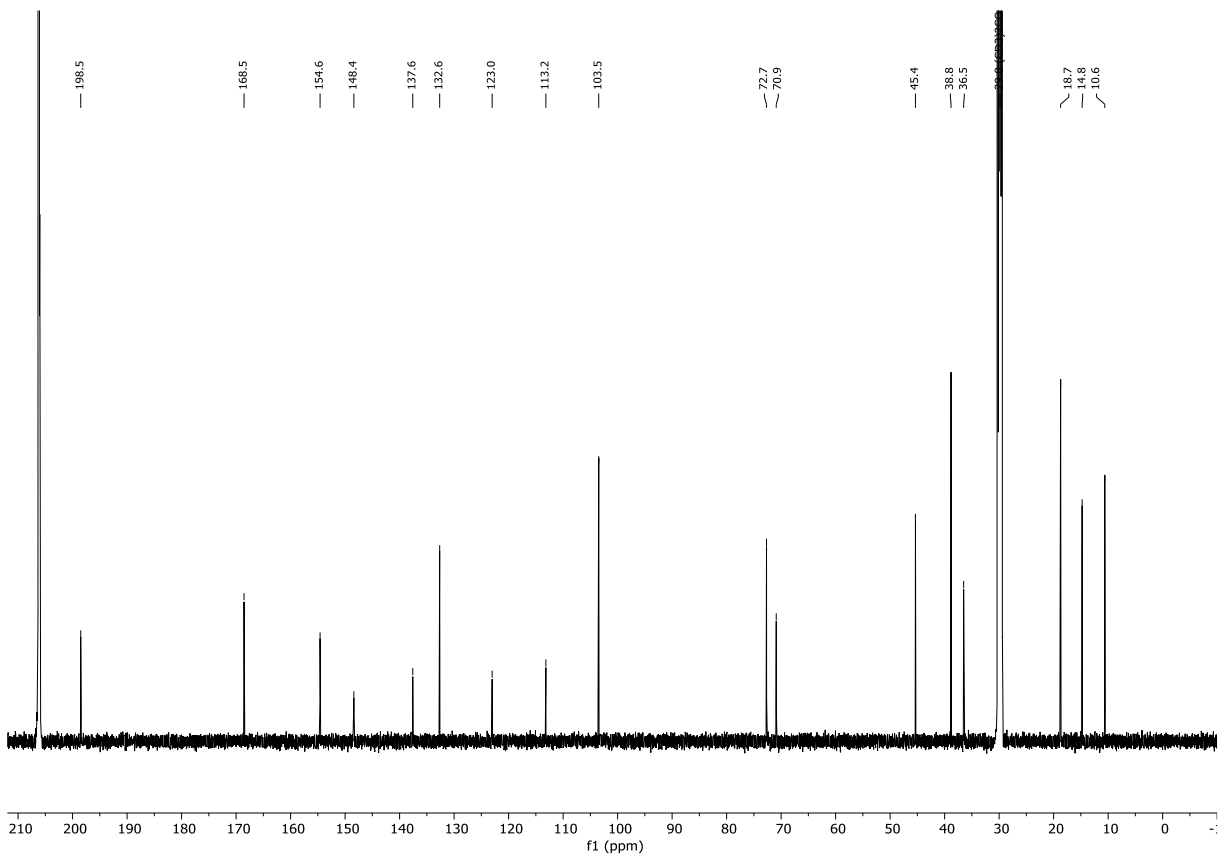


Abbildung 7.138: ¹³C-NMR (Acetone-d₆, 151 MHz, 296 K) von (13S,14S,15R)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**).

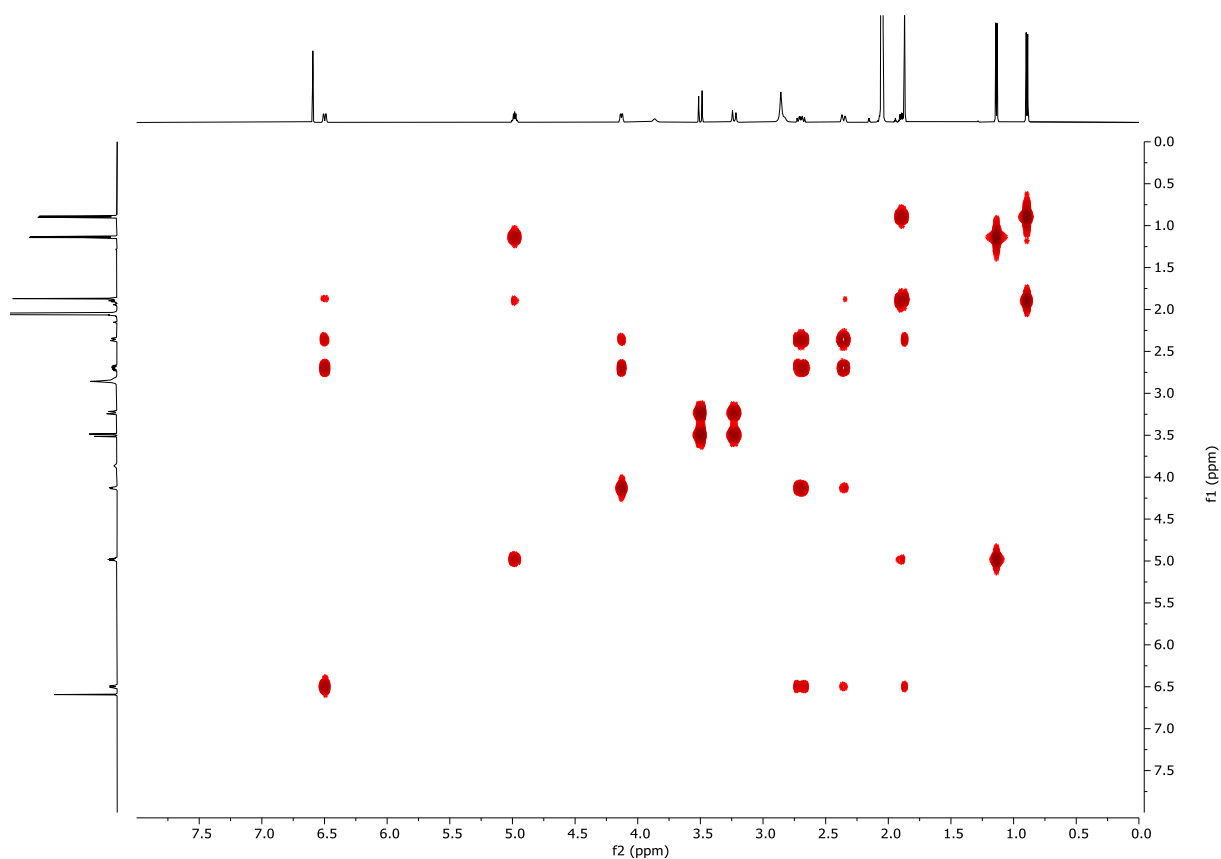


Abbildung 7.139: ^1H - ^1H -COSY (Acetone- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**).

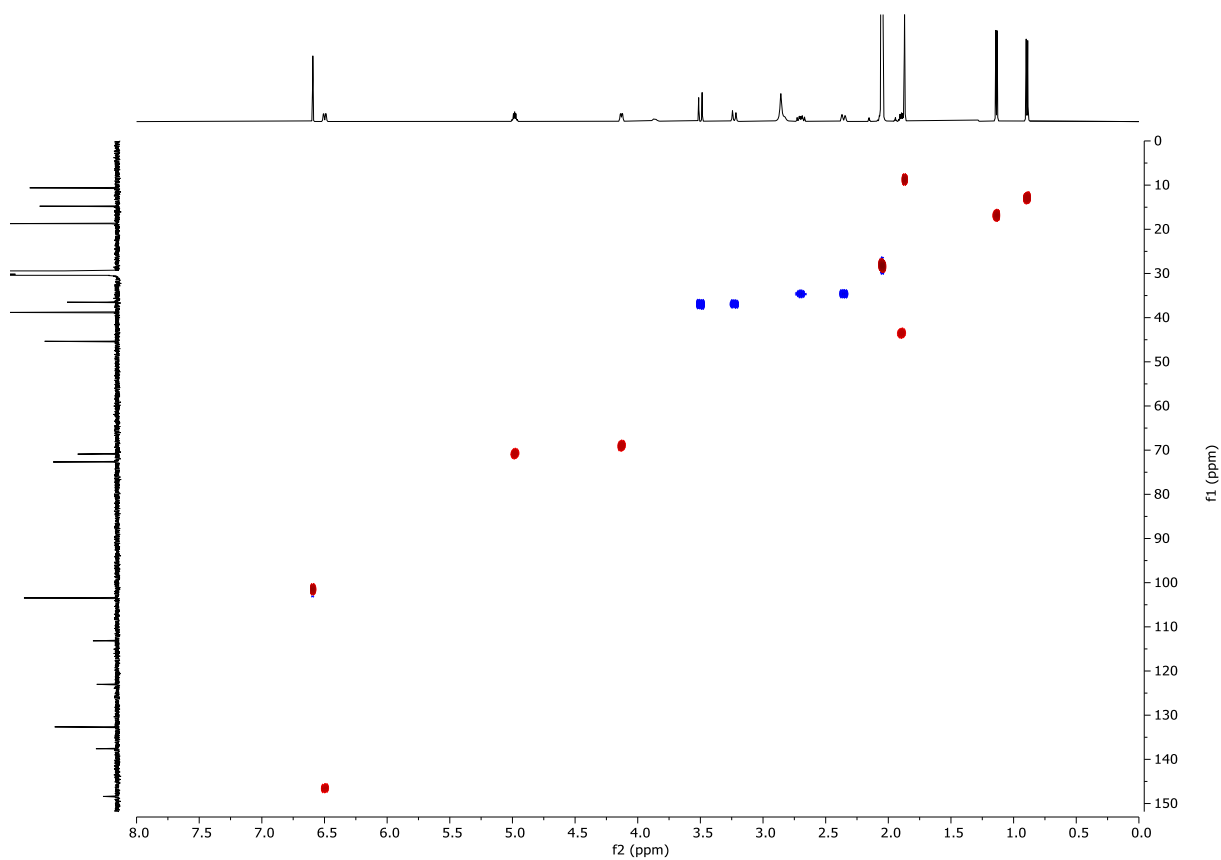


Abbildung 7.140: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (Acetone- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**).

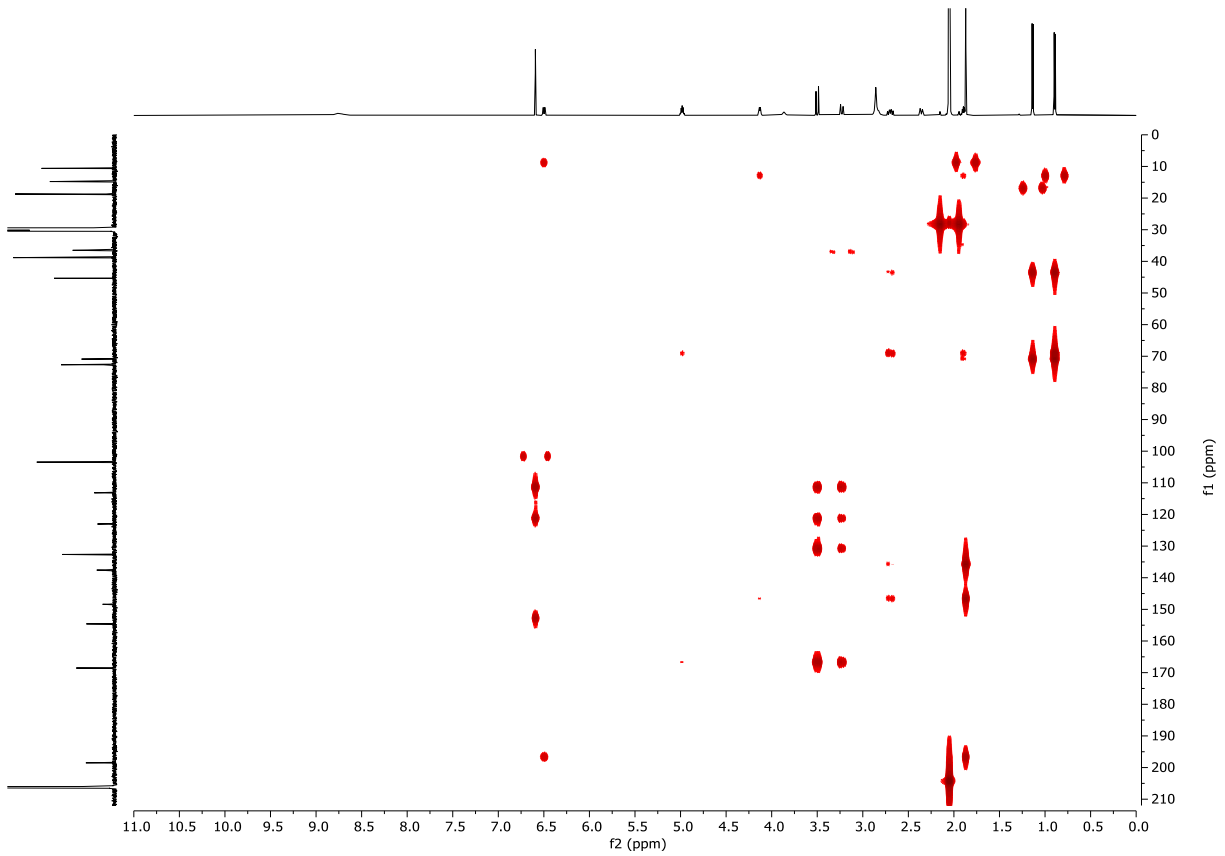


Abbildung 7.141: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (Acetone- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**).

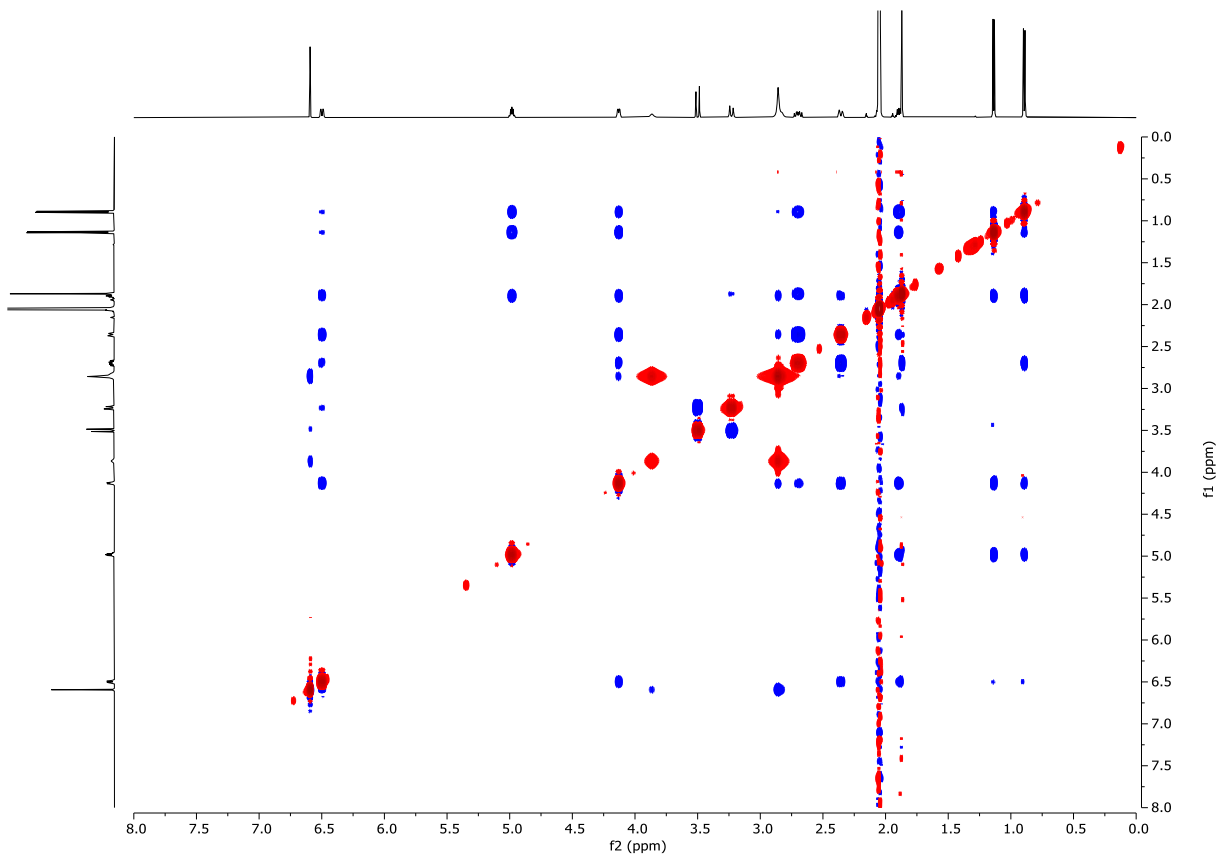
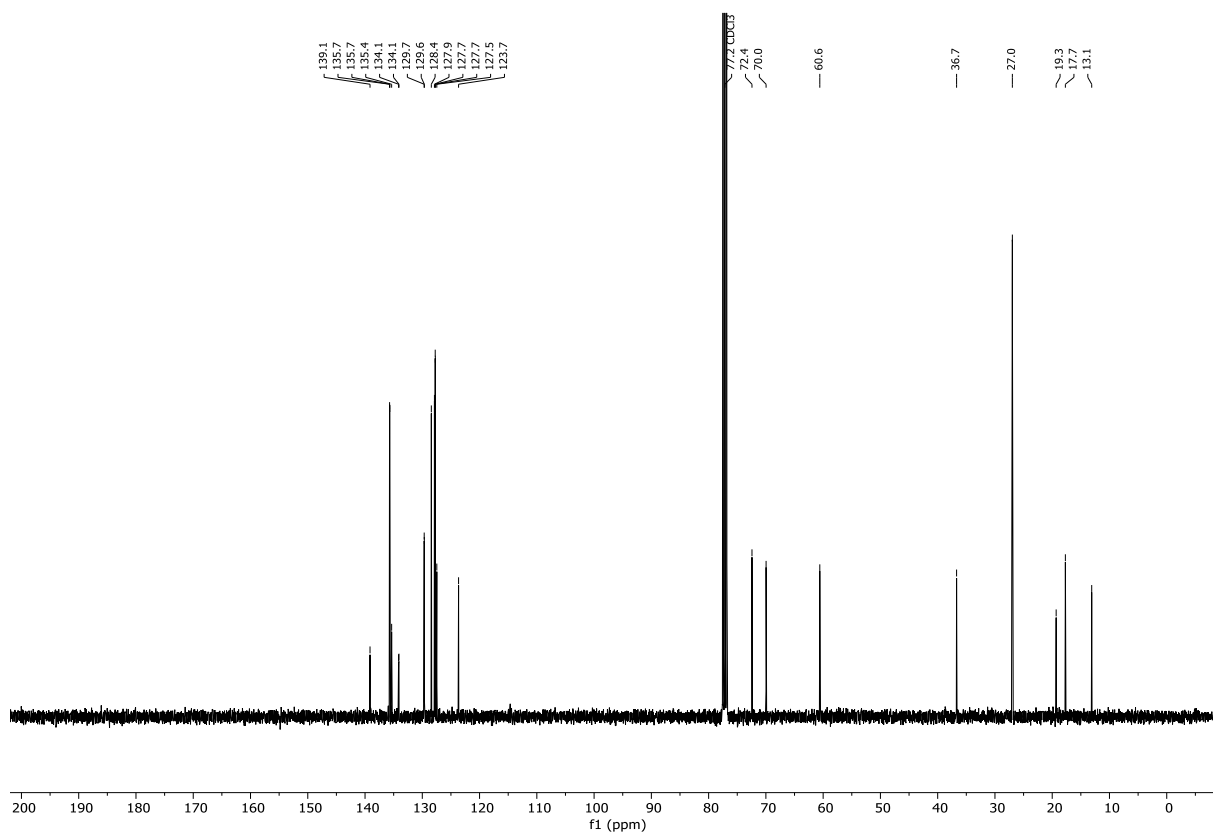
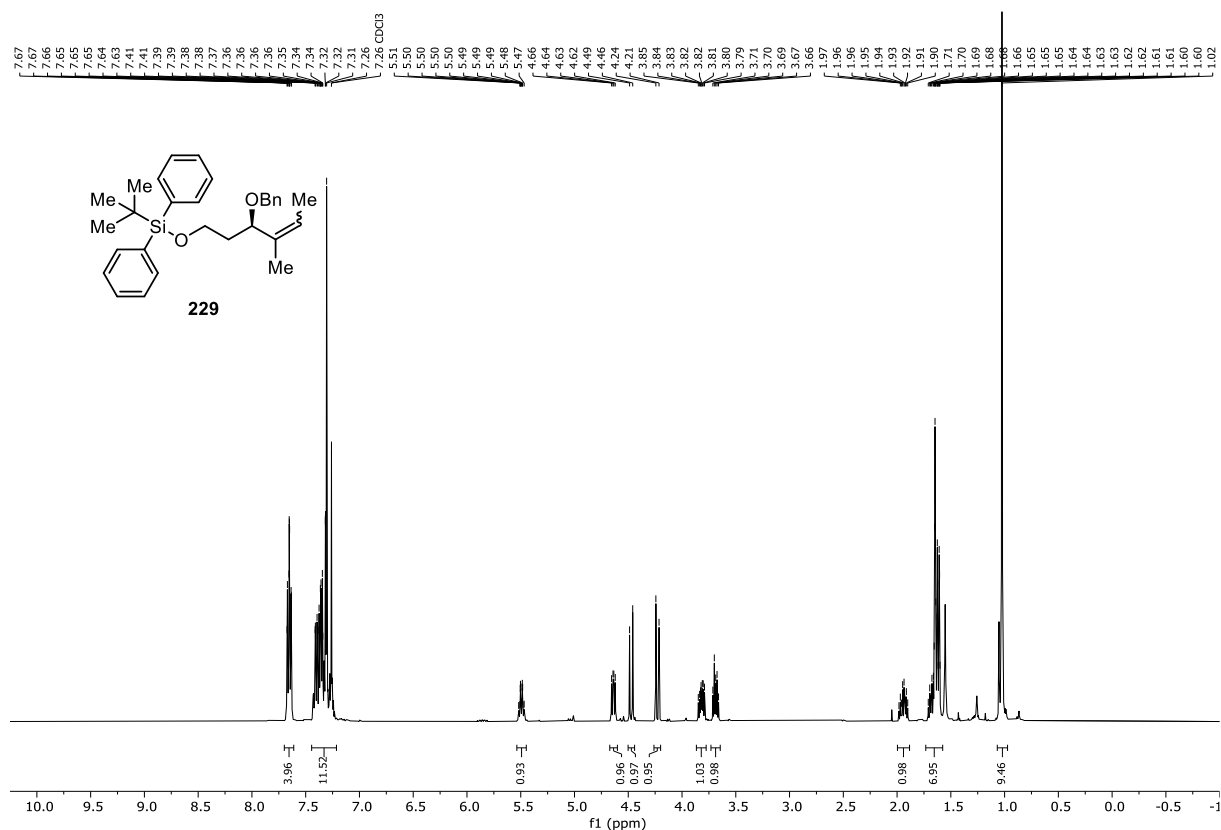


Abbildung 7.142: ^1H - ^1H -NOESY (Acetone- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**).

7.1.5 NMR-Spektren zu Kapitel 3.1.5



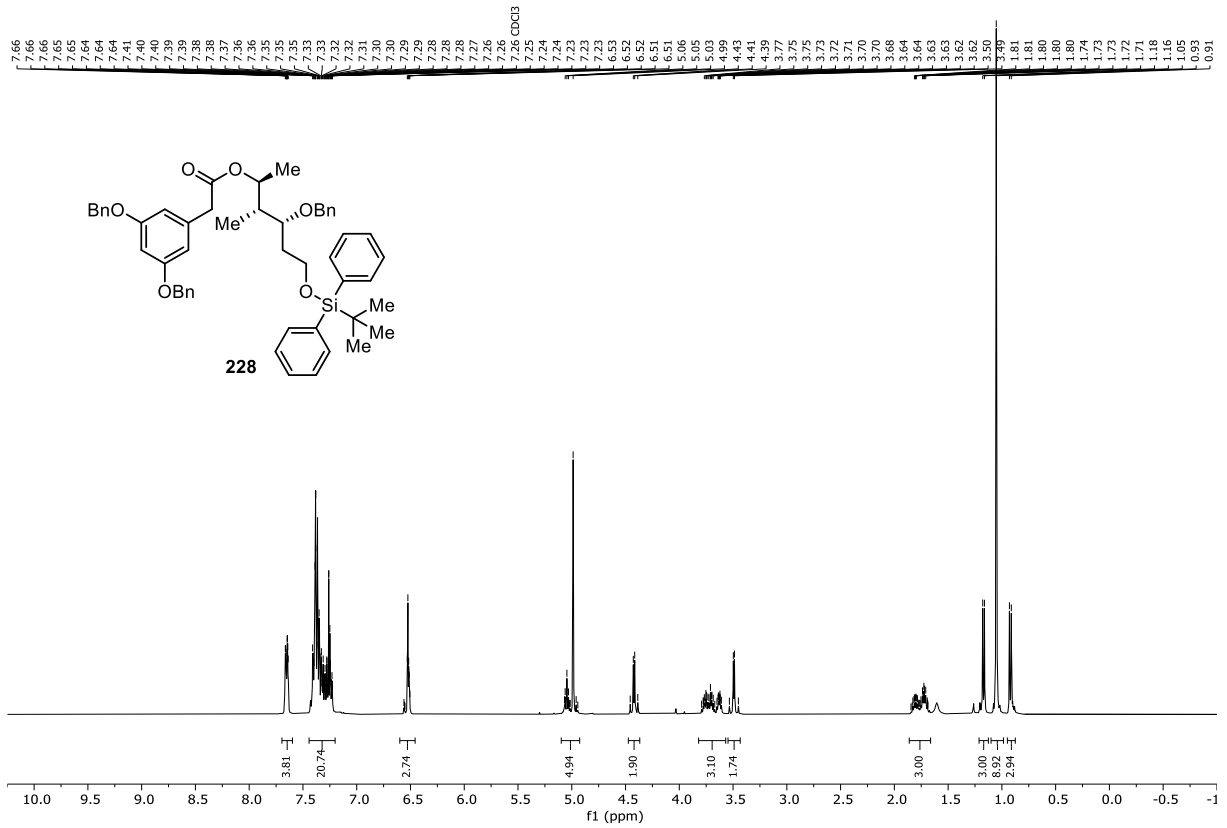


Abbildung 7.145: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, 400 MHz, 296 K) von (2*S*,3*R*,4*R*)-4-(Benzyloxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylhexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**228**).

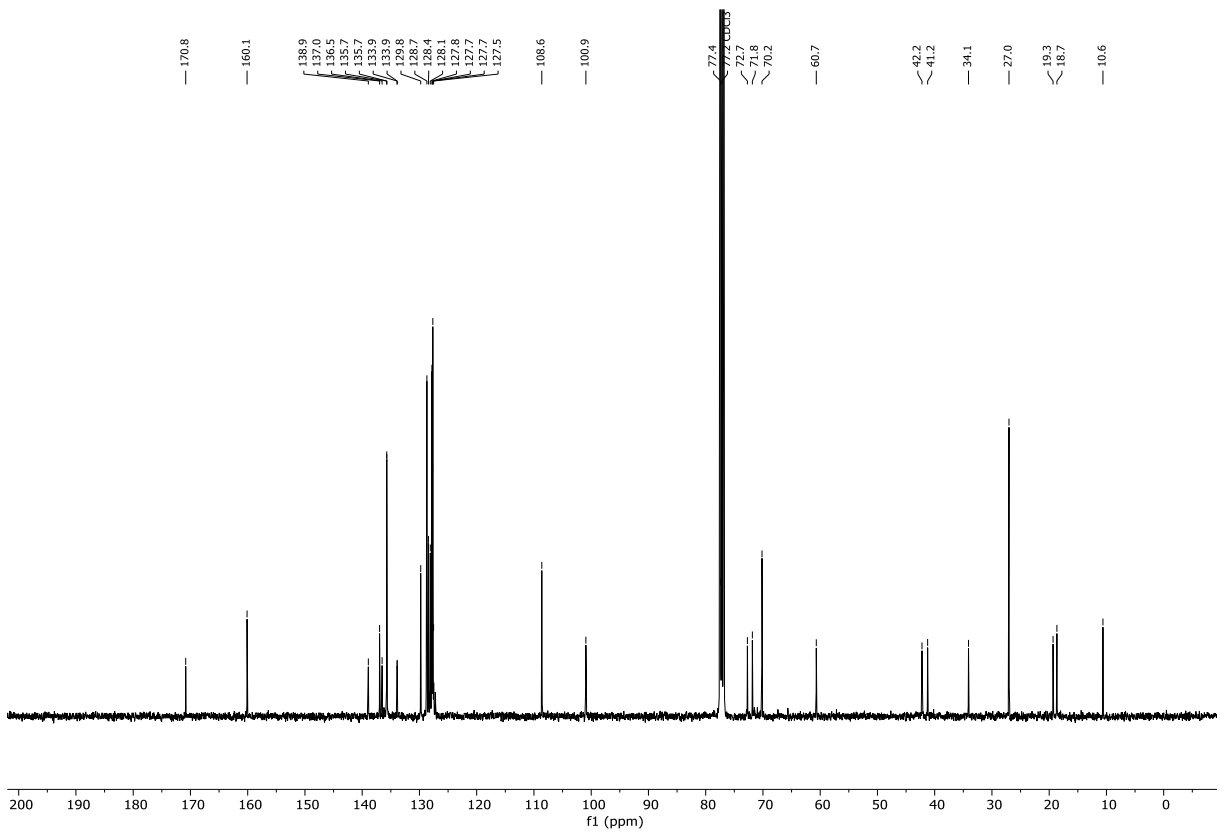


Abbildung 7.146: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$, 101 MHz, 296 K) von (2*S*,3*R*,4*R*)-4-(Benzyloxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylhexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**228**).

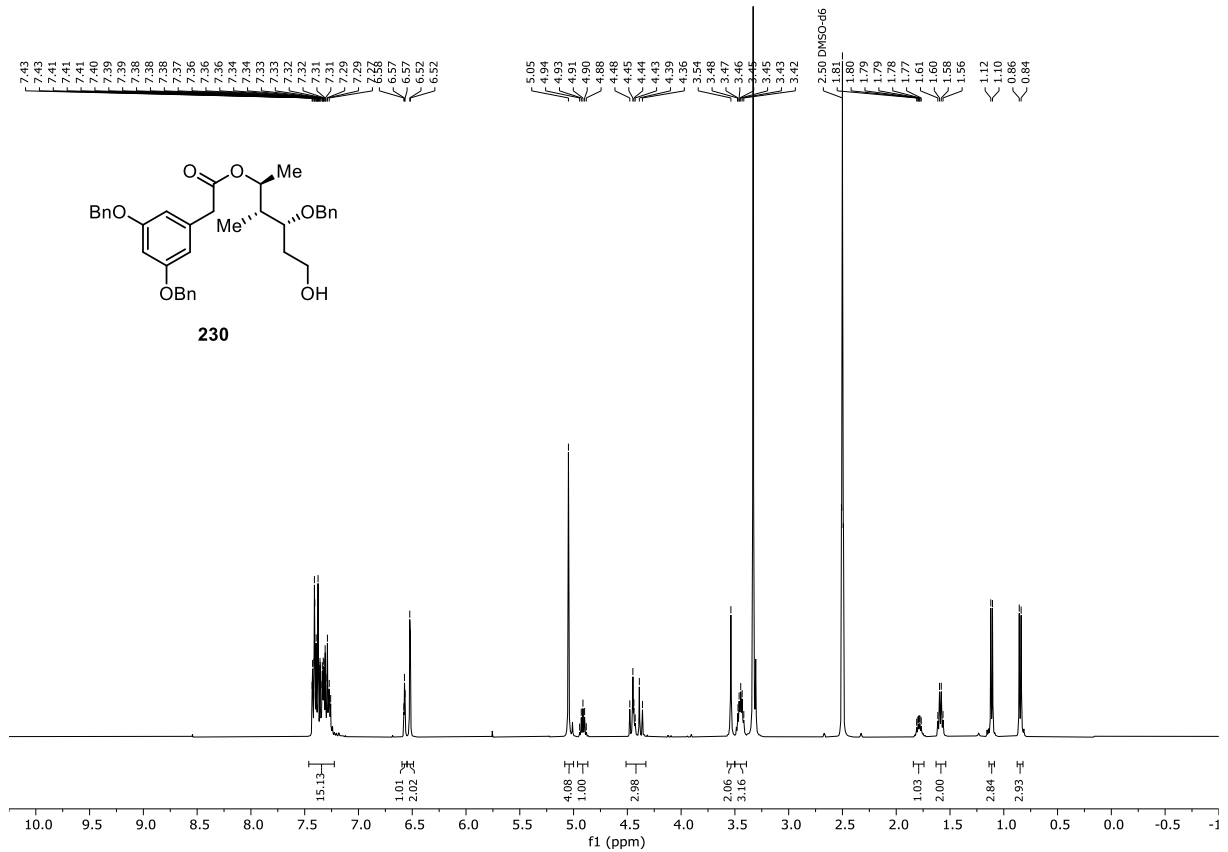


Abbildung 7.147: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, 296 K) von (2S,3R,4R)-4-(Benzyloxy)-6-hydroxy-3-methylhexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**230**).

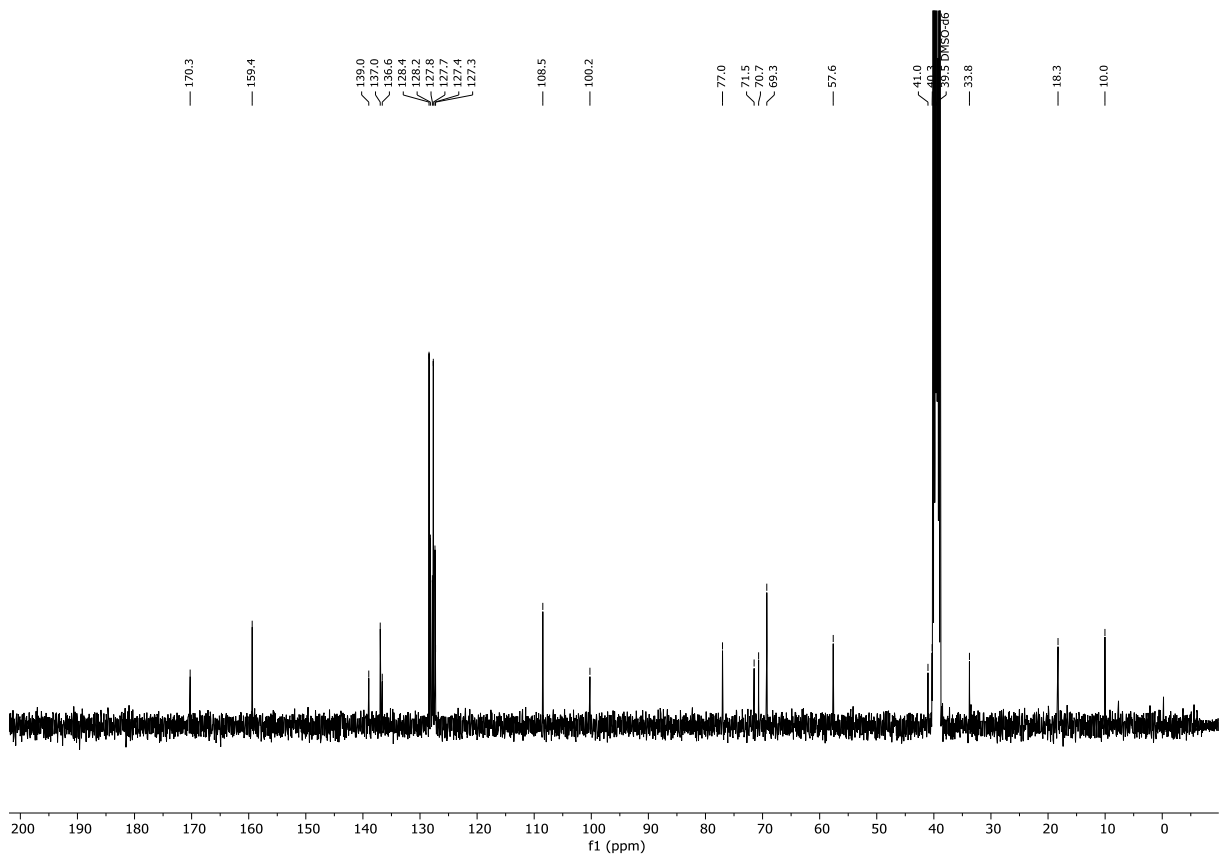


Abbildung 7.148: ¹³C[¹H]-NMR (DMSO-d₆, 101 MHz, 296 K) von (2S,3R,4R)-4-(Benzyloxy)-6-hydroxy-3-methylhexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**230**).

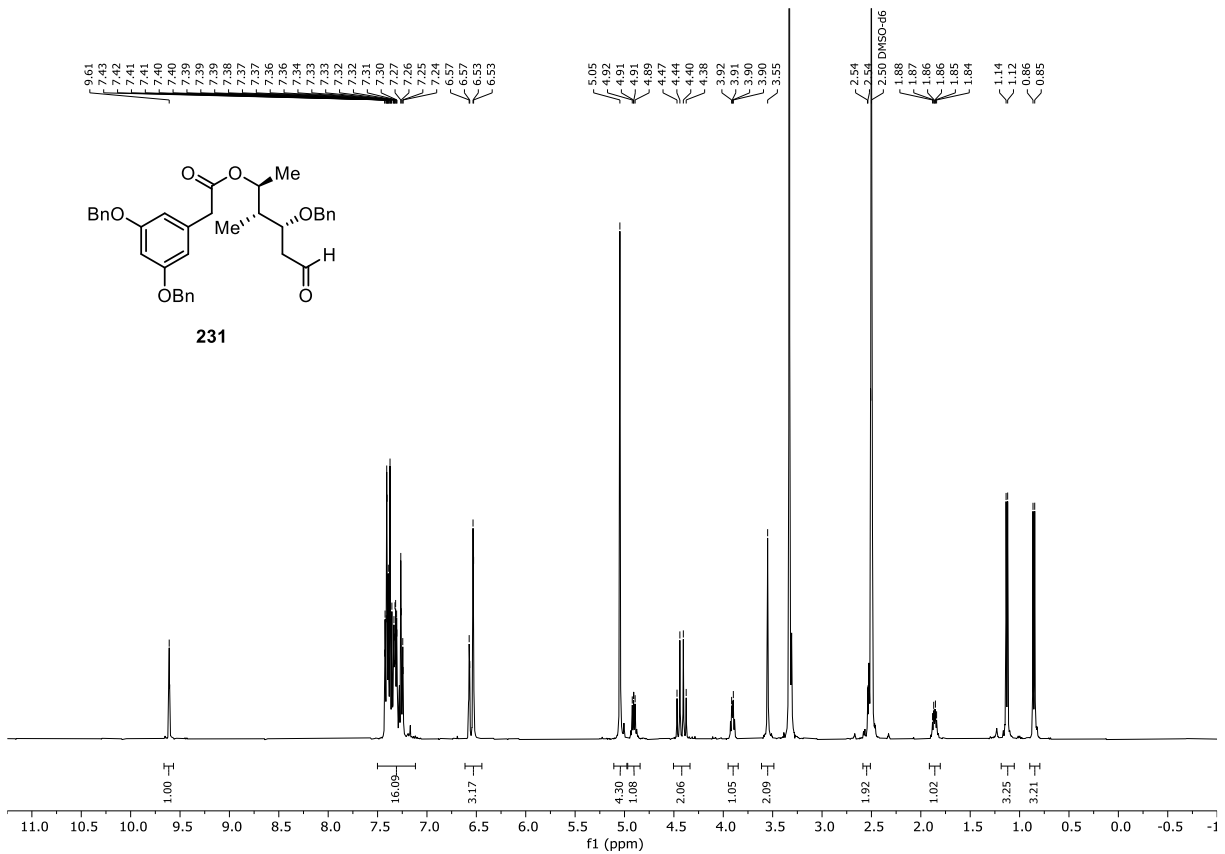


Abbildung 7.149: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, 296 K) von (2*S*,3*R*,4*R*)-4-(Benzyloxy)-3-methyl-6-oxohexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**231**).

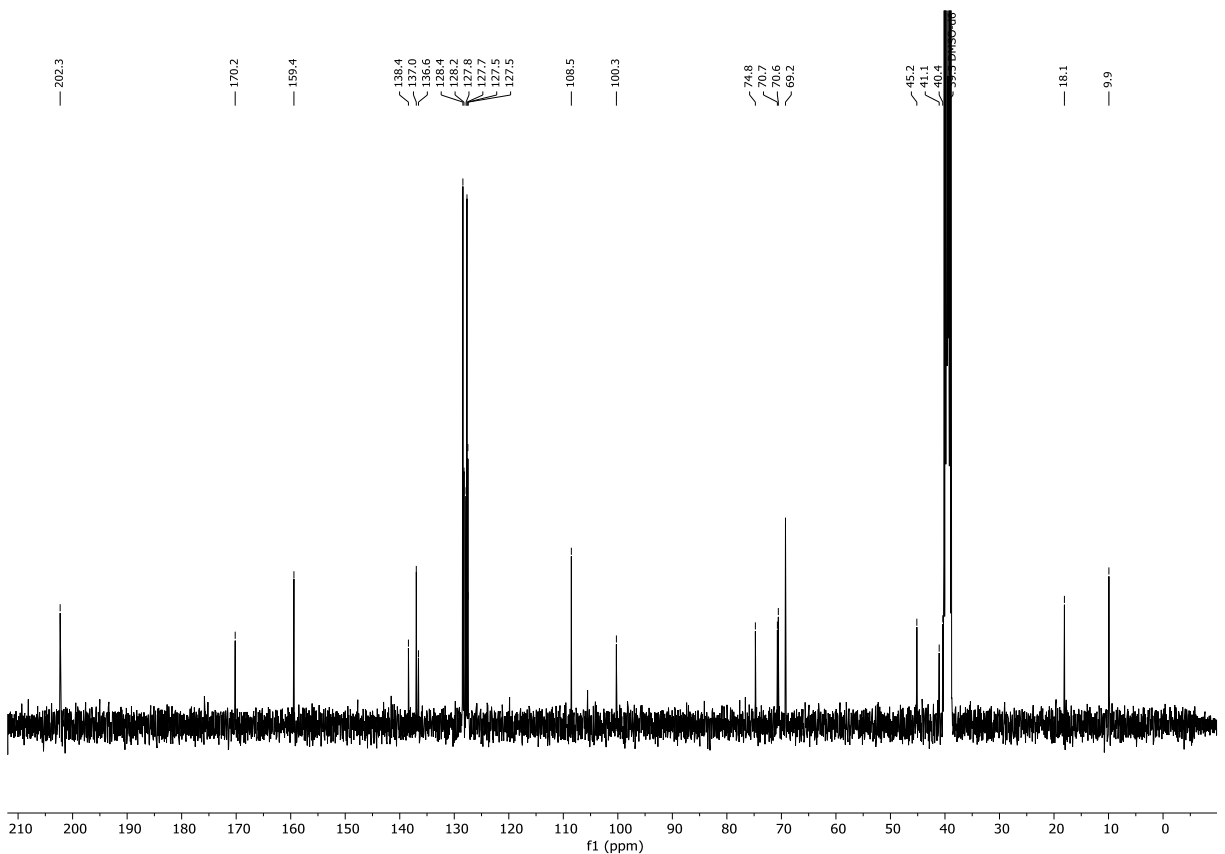


Abbildung 7.150: ¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 101 MHz, 296 K) von (2*S*,3*R*,4*R*)-4-(Benzyloxy)-3-methyl-6-oxohexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**231**).

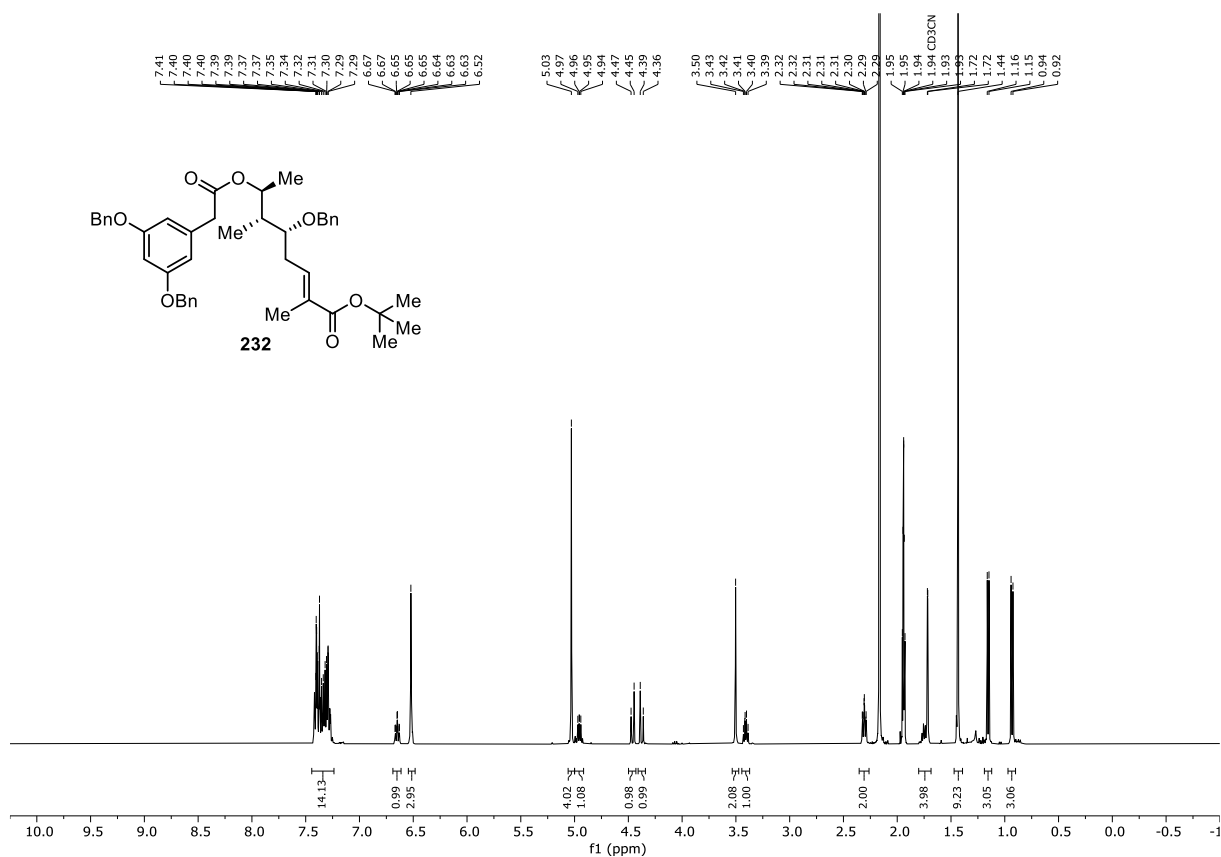


Abbildung 7.151: ¹H-NMR (MeCN-d₃, 400 MHz, 296 K) von (5*R*,6*R*,7*S*,*E*)-5-(Benzyloxy)-7-(2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (**232**).

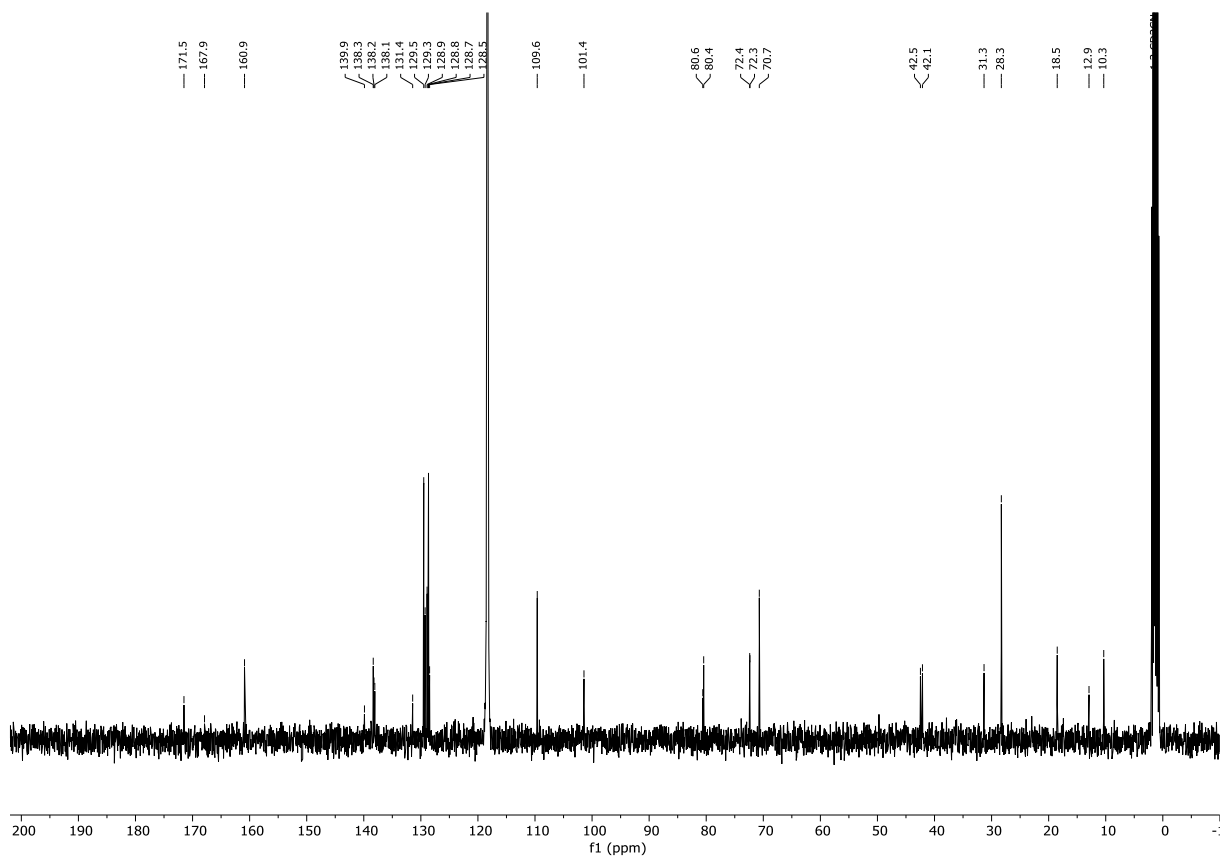


Abbildung 7.152: ¹³C{¹H}-NMR (MeCN-d₃, 101 MHz, 296 K) von (5*R*,6*R*,7*S*,*E*)-5-(Benzyloxy)-7-(2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (**232**).

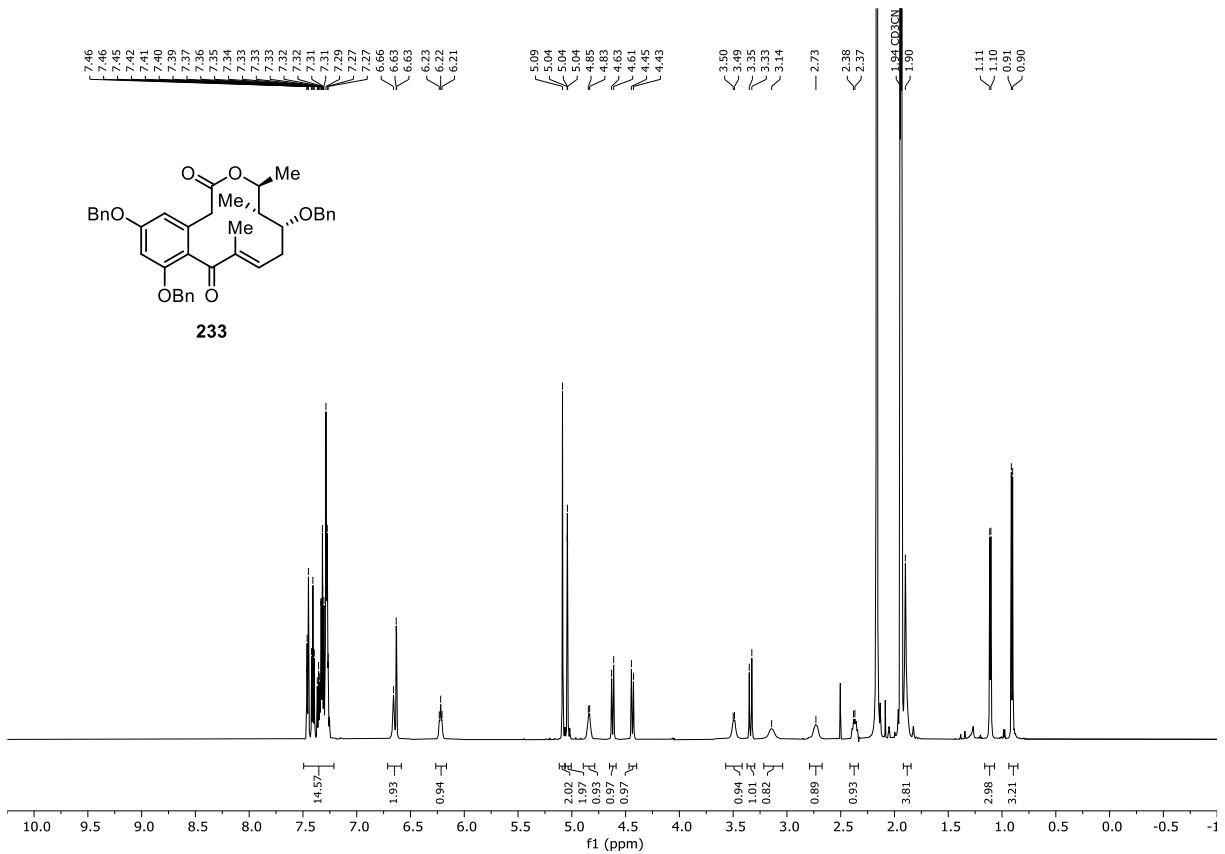


Abbildung 7.153: ¹H-NMR (MeCN-d₃, 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**233**).

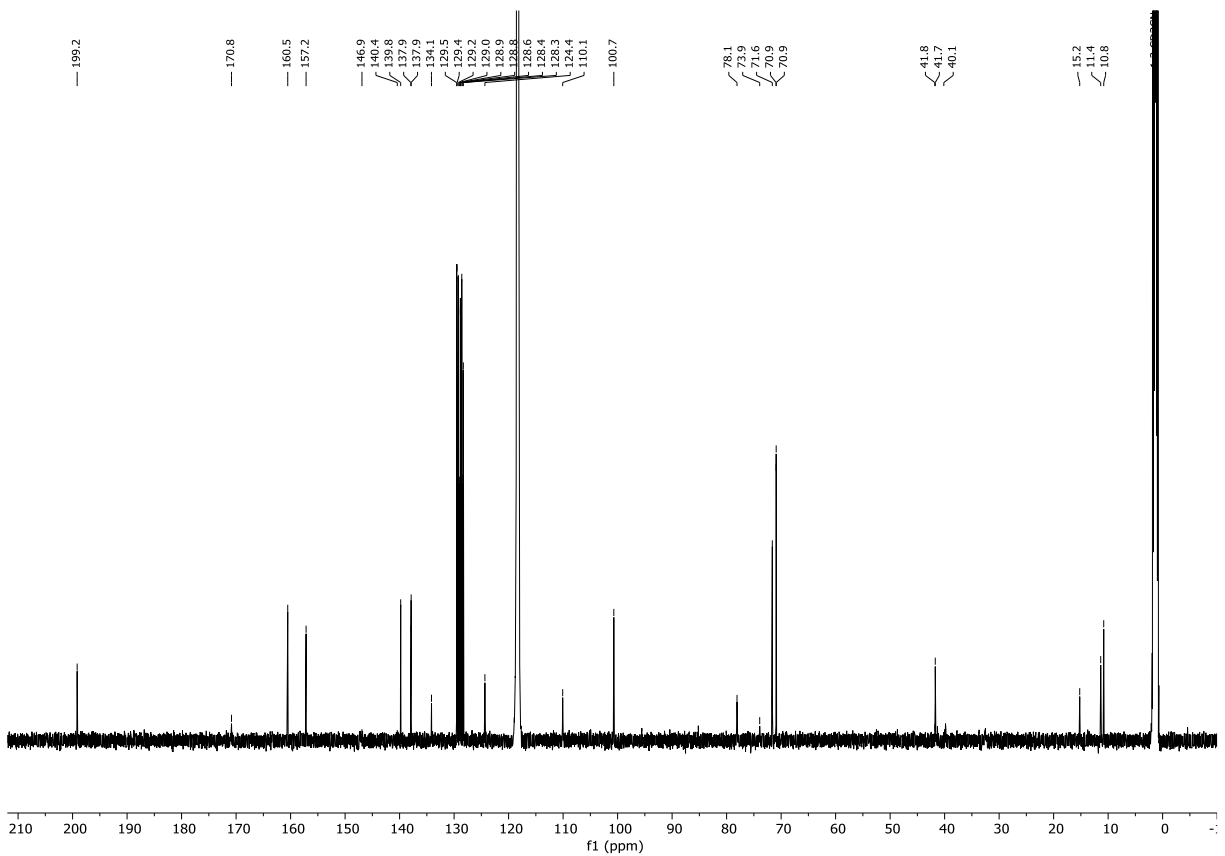


Abbildung 7.154: ¹³C-NMR (MeCN-d₃, 151 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**233**).

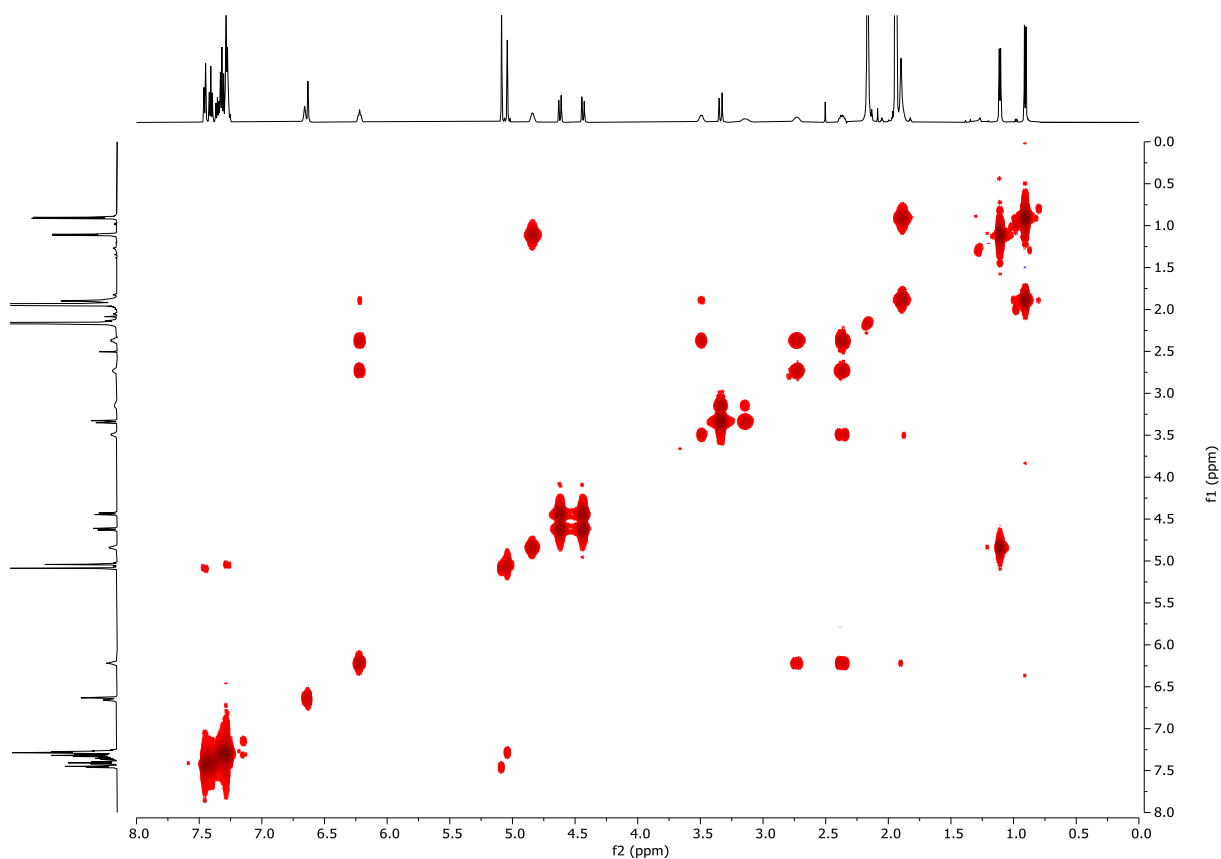


Abbildung 7.155: ^1H - ^1H -COSY (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**233**).

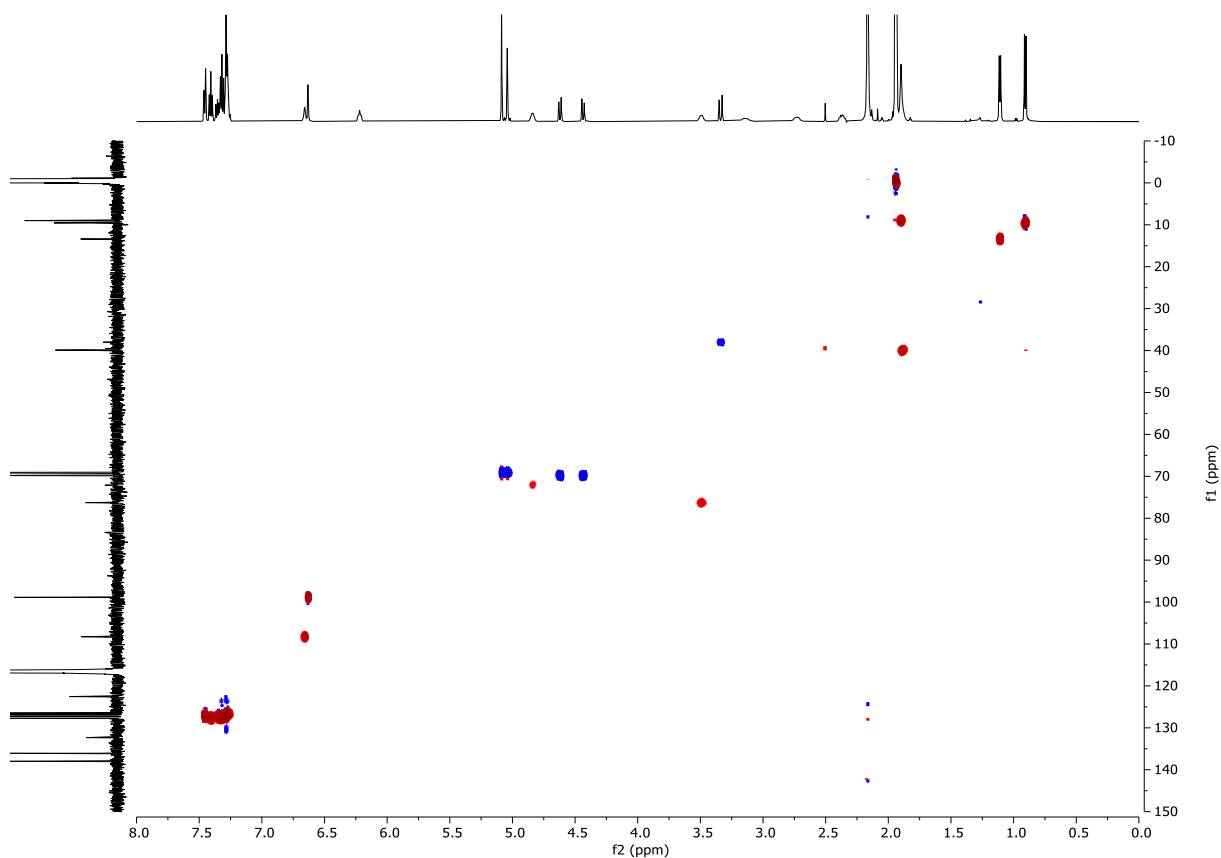


Abbildung 7.156: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**233**).

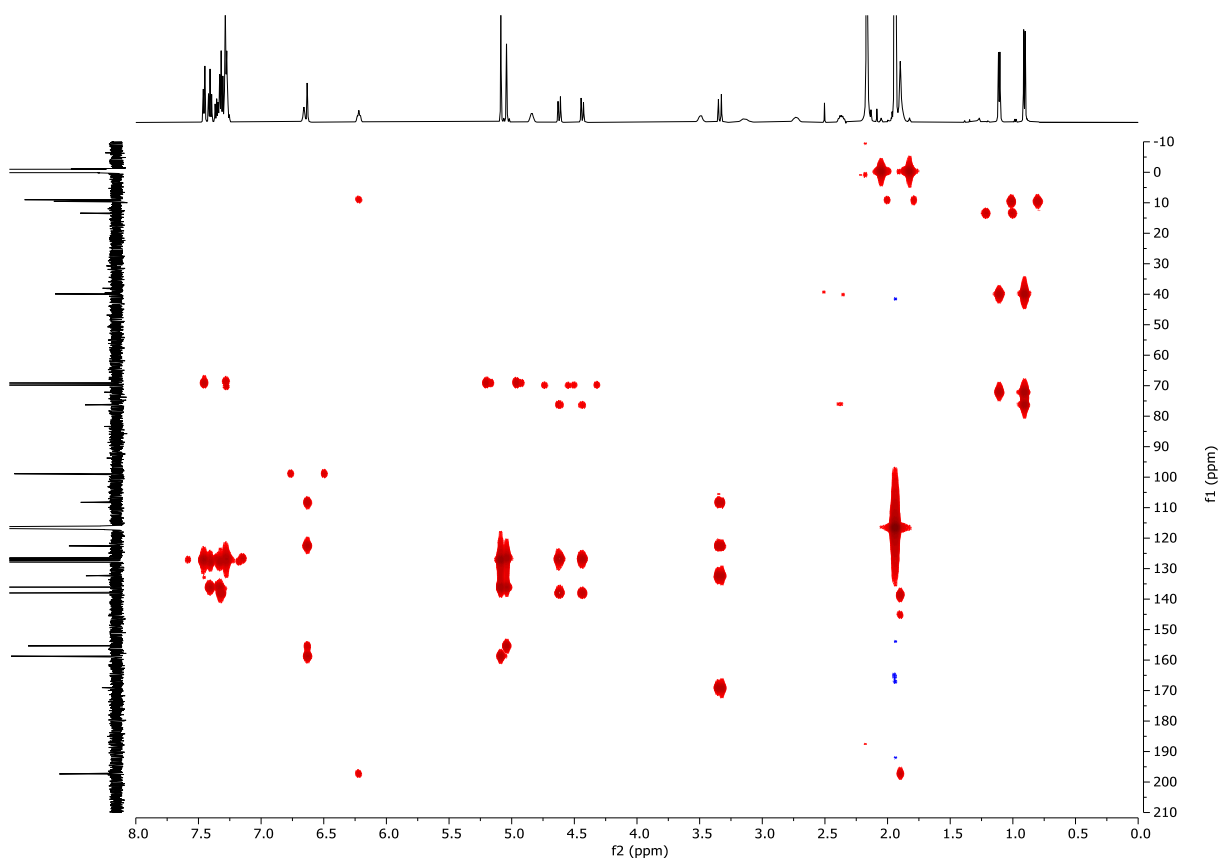


Abbildung 7.157: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**233**).

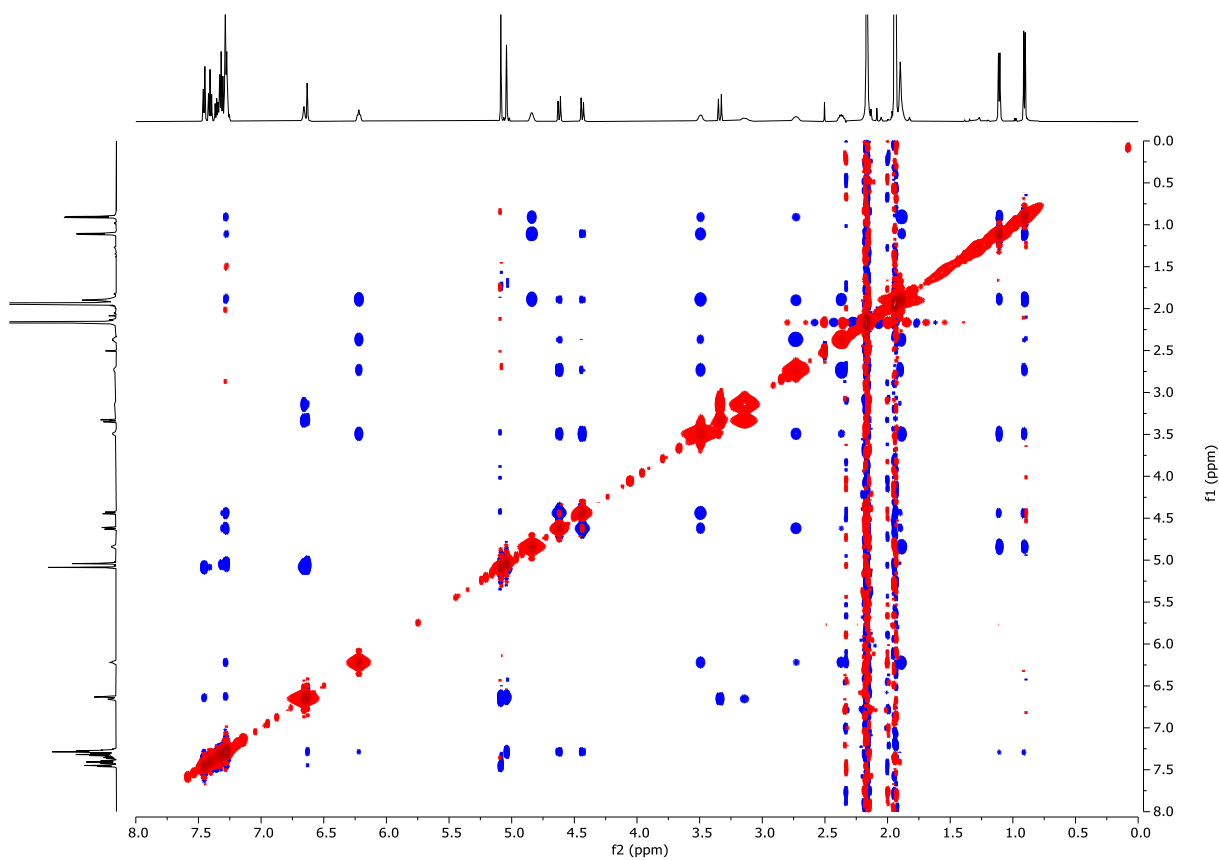


Abbildung 7.158: ^1H - ^1H -NOESY (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**233**).

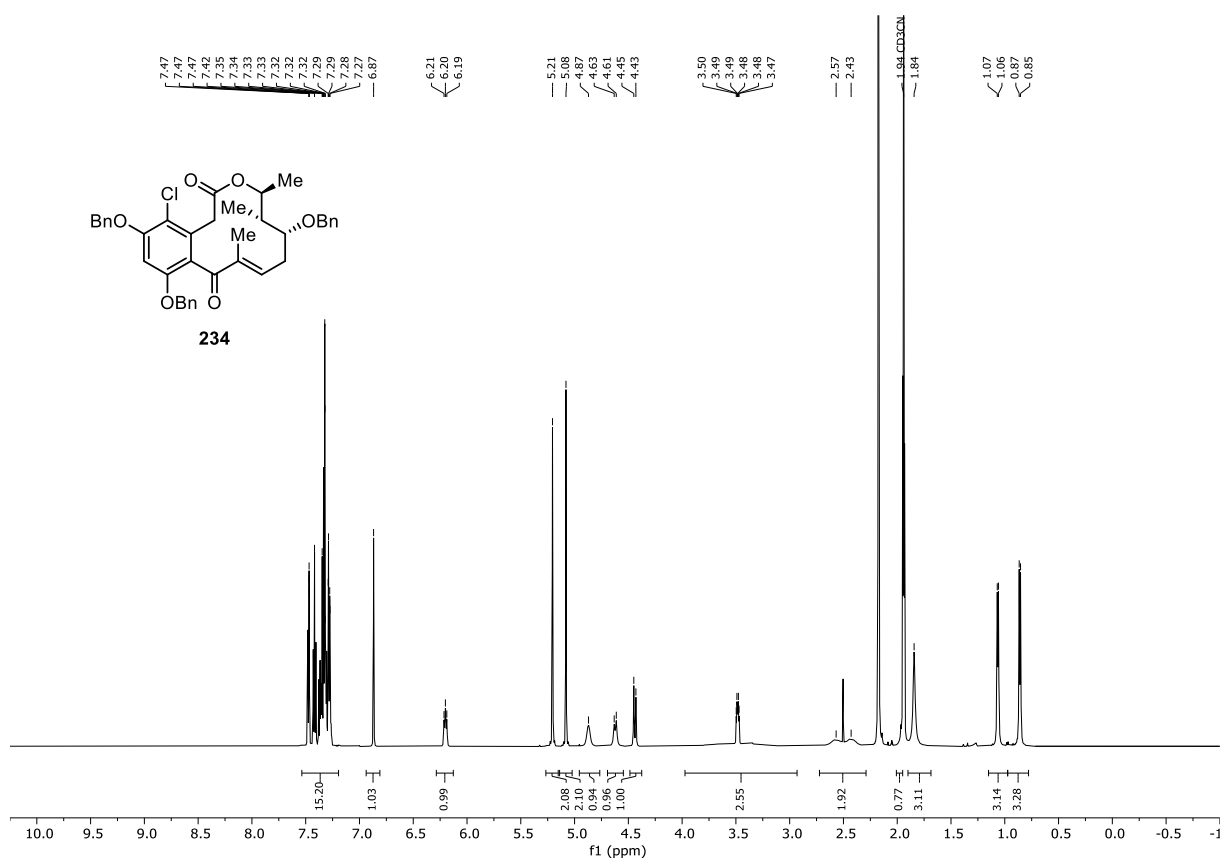


Abbildung 7.159: $^1\text{H-NMR}$ (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**234**).

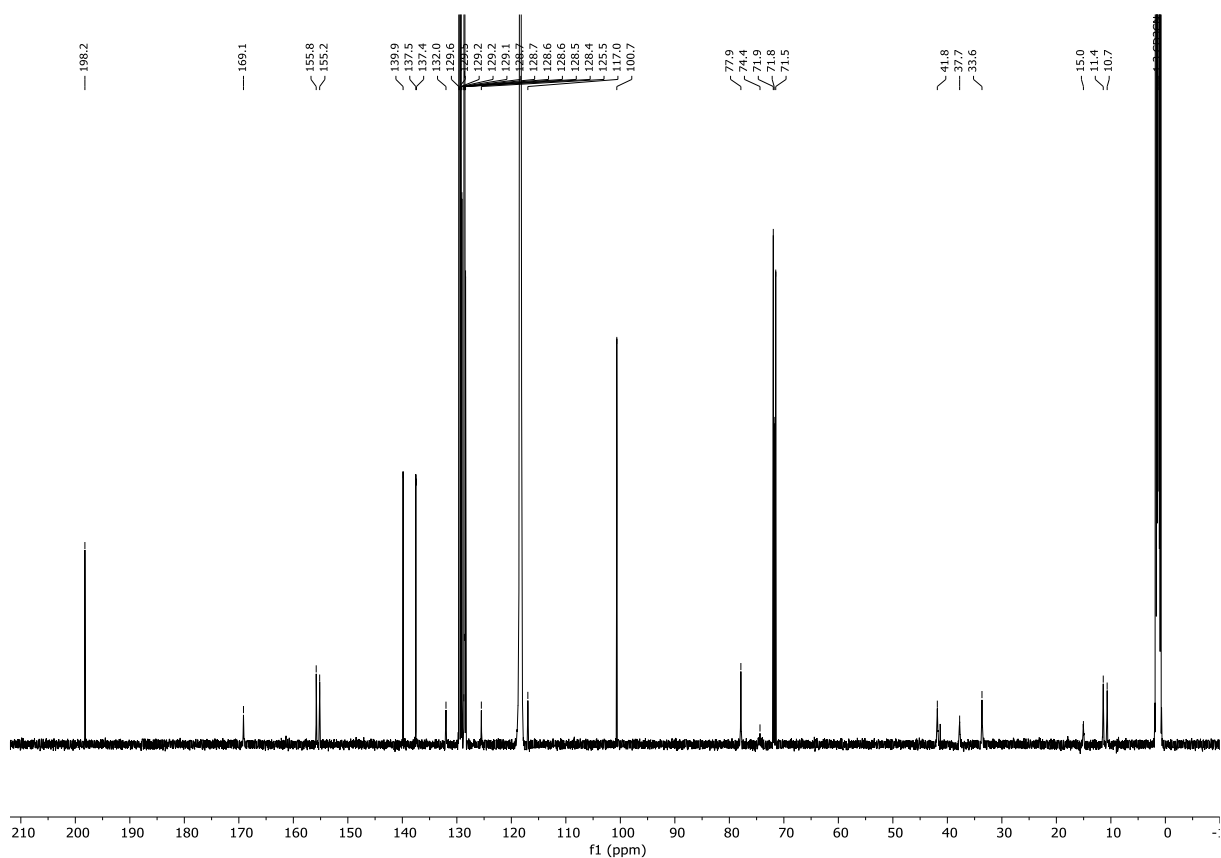


Abbildung 7.160: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (MeCN- d_3 , 151 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**234**).

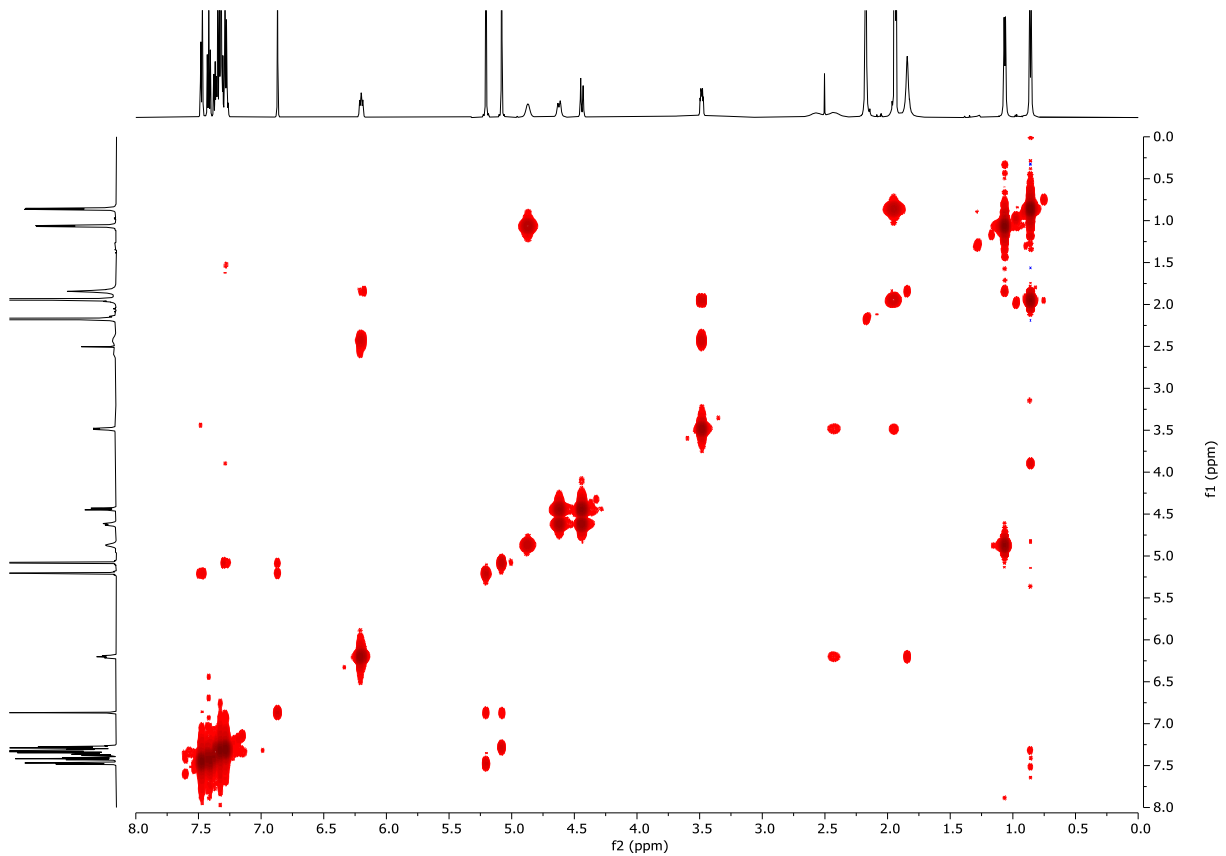


Abbildung 7.161: ^1H - ^1H -COSY (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**234**).

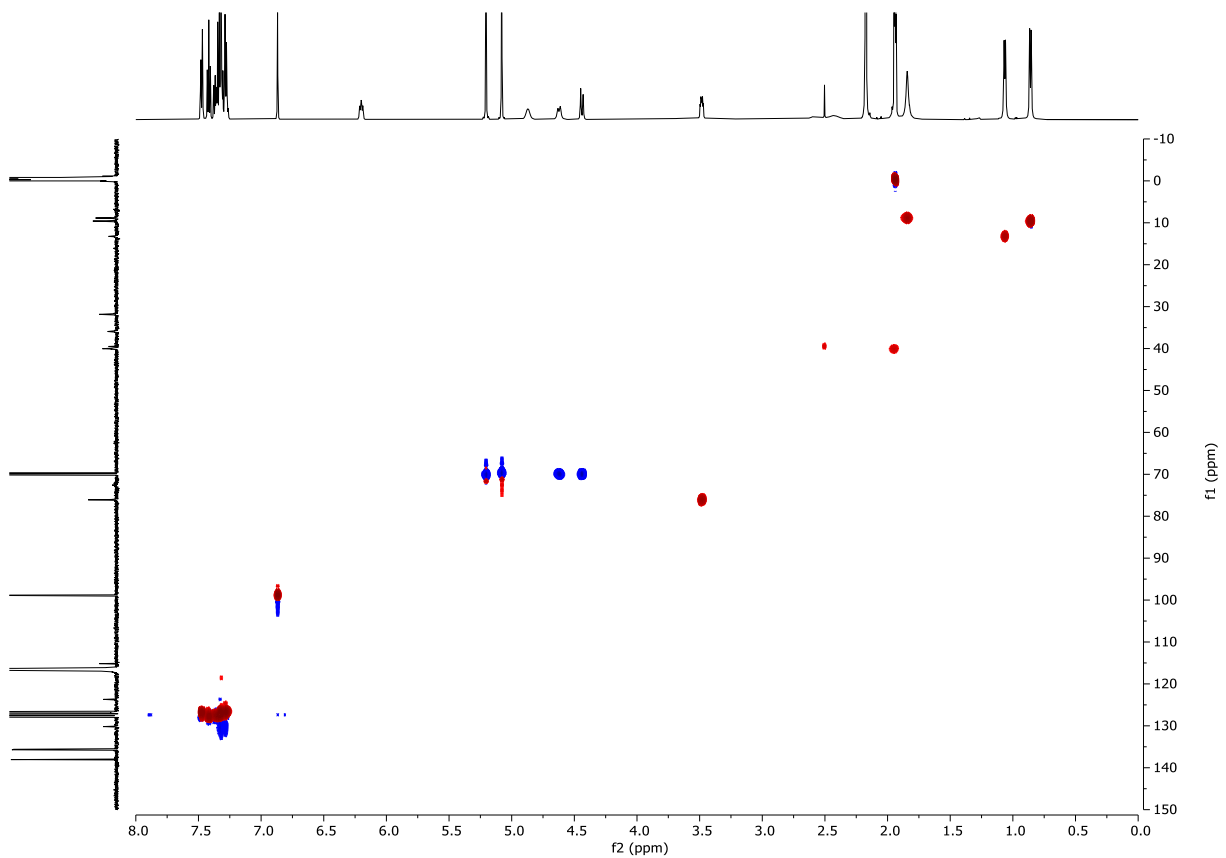


Abbildung 7.162: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**234**).

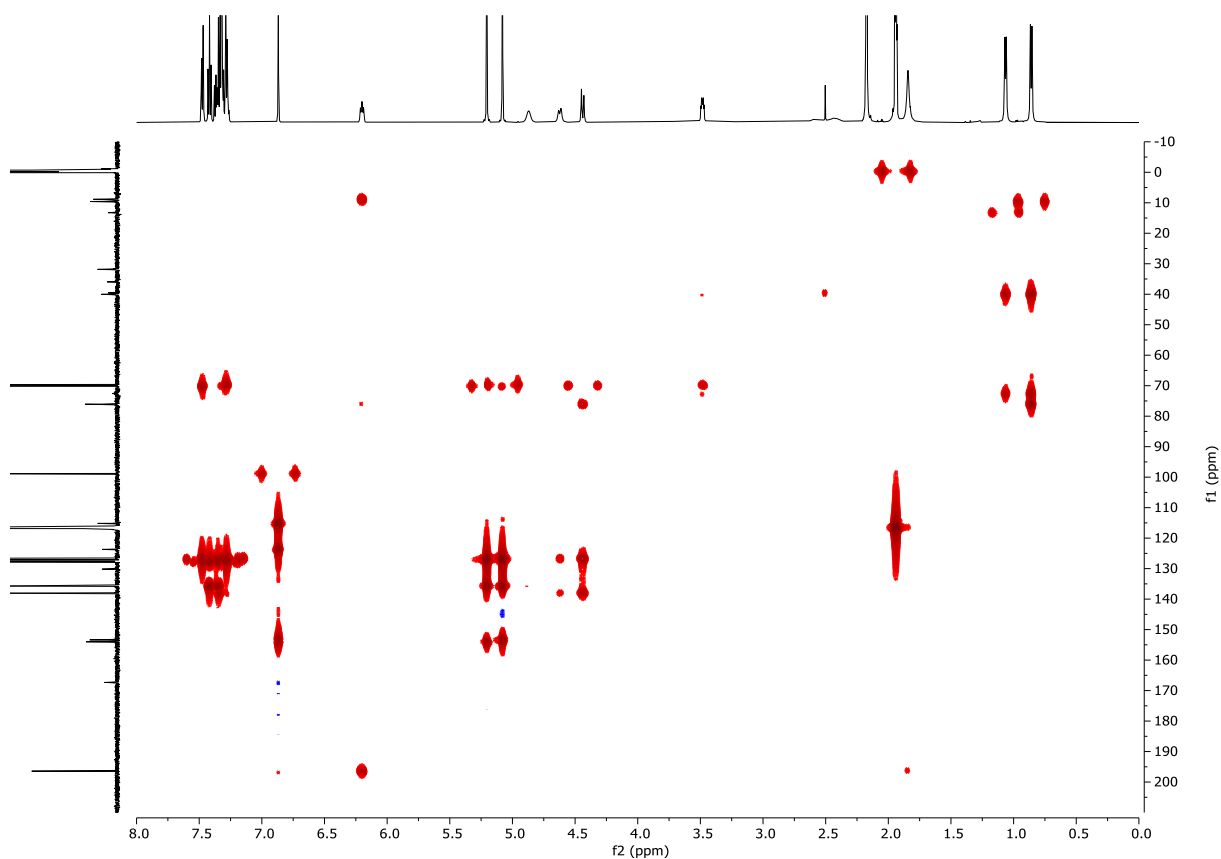


Abbildung 7.163: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**234**).

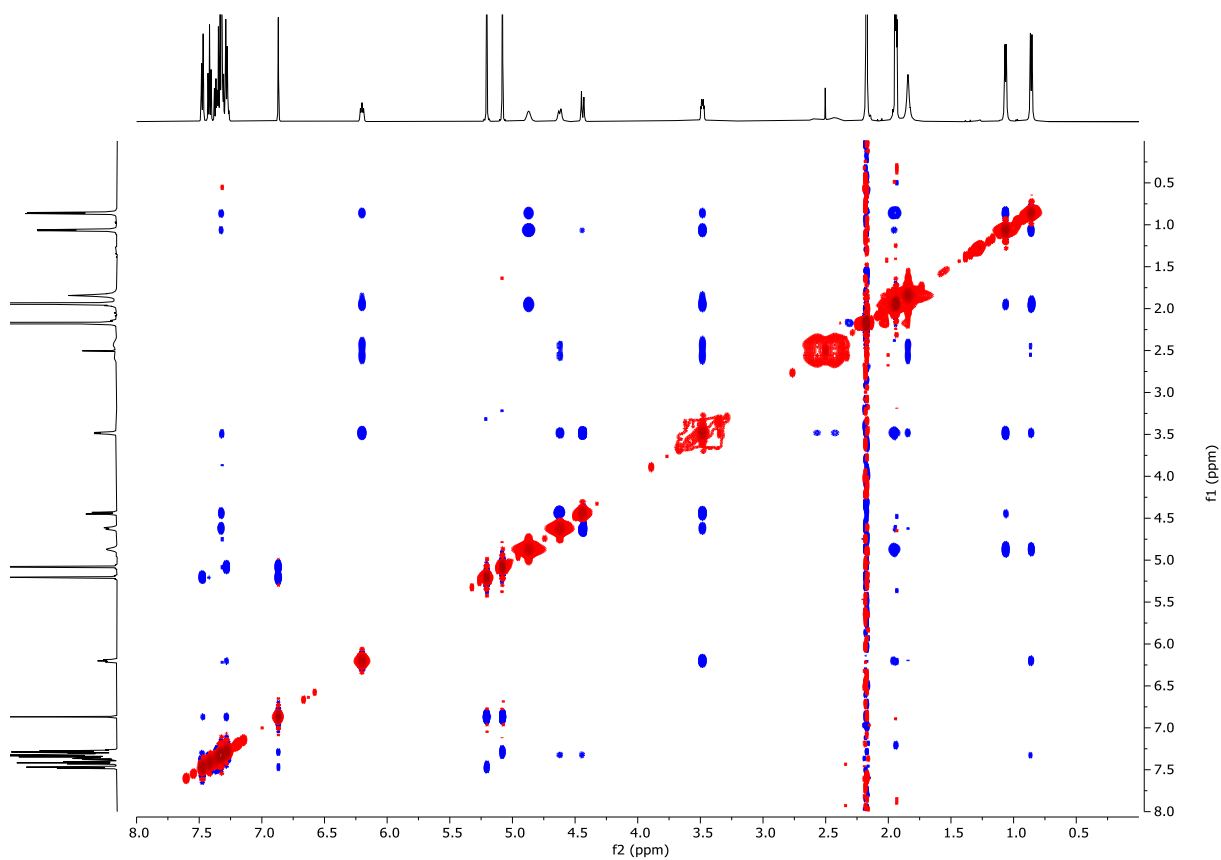


Abbildung 7.164: ^1H - ^1H -NOESY (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**234**).

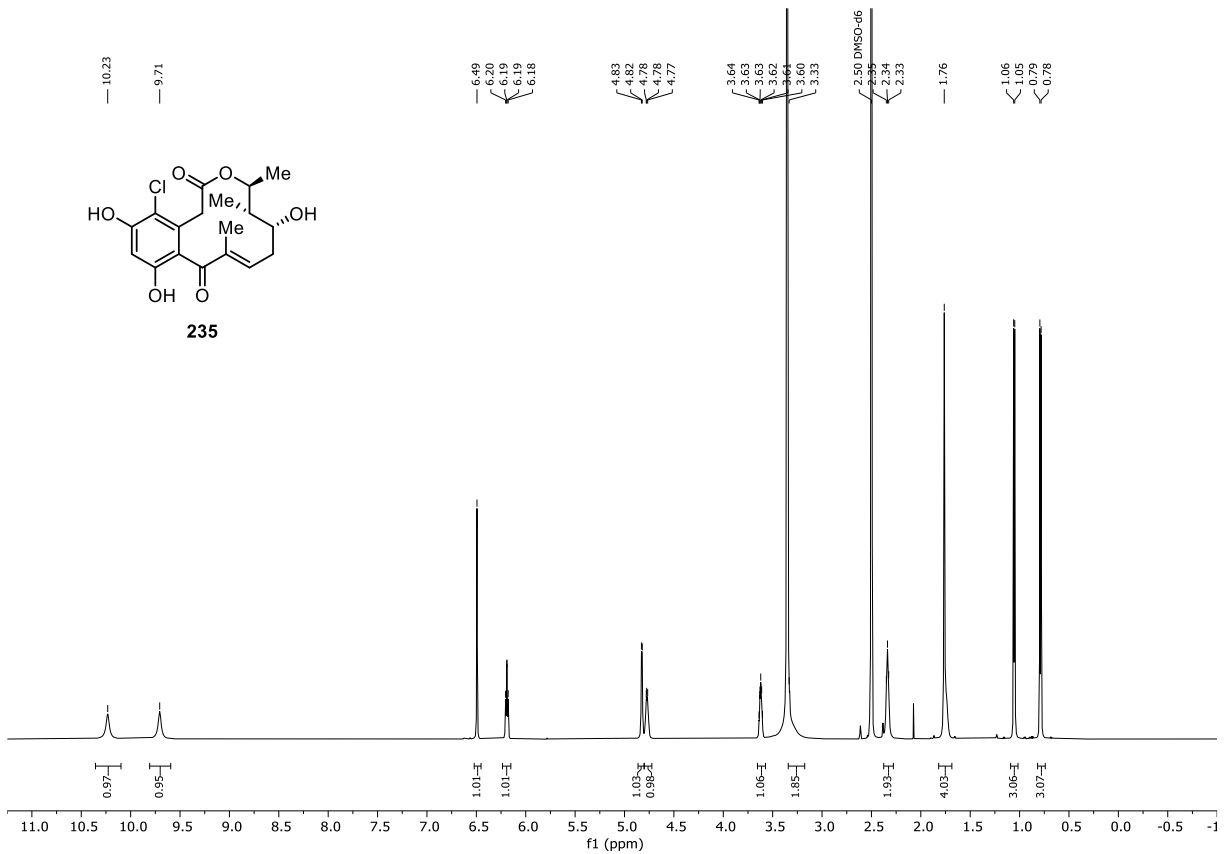


Abbildung 7.165: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*S*,15*S*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**235**).

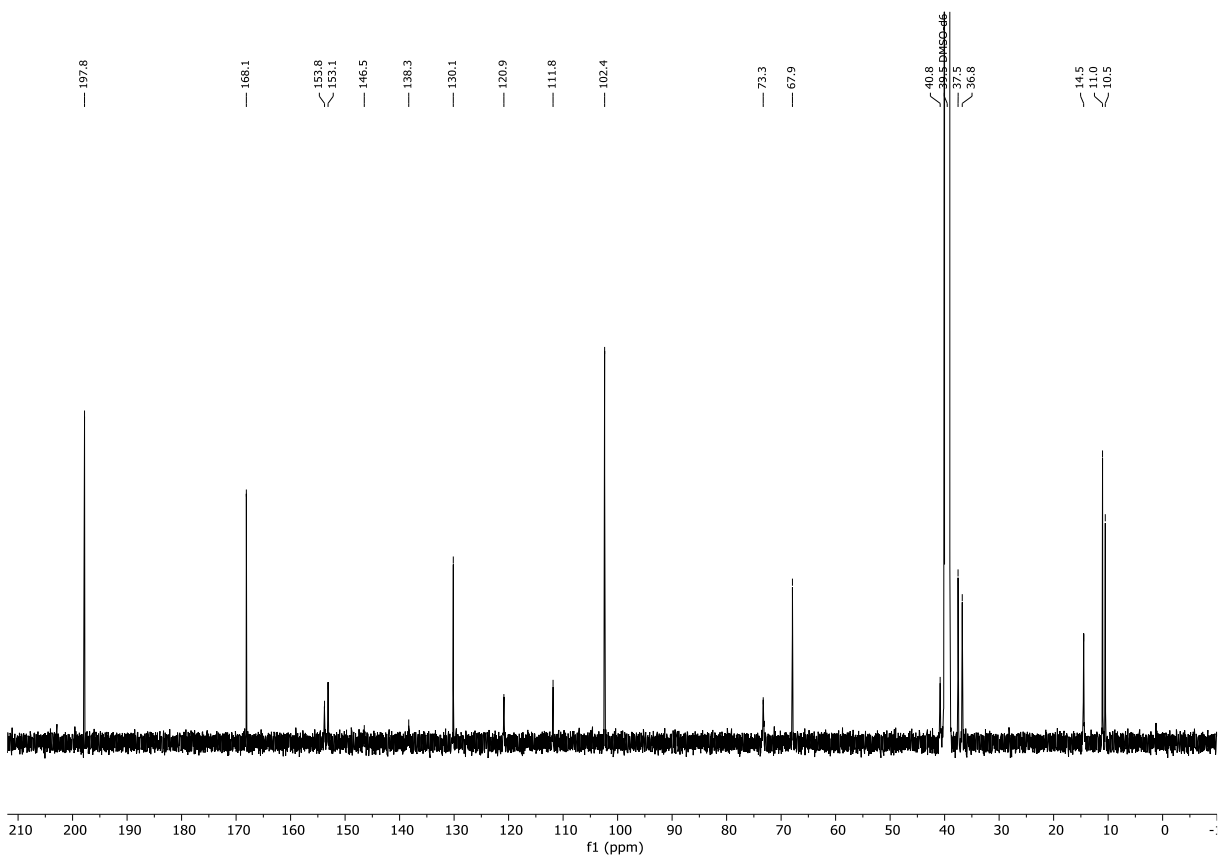


Abbildung 7.166: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz, 296 K) von (13*R*,14*S*,15*S*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**235**).

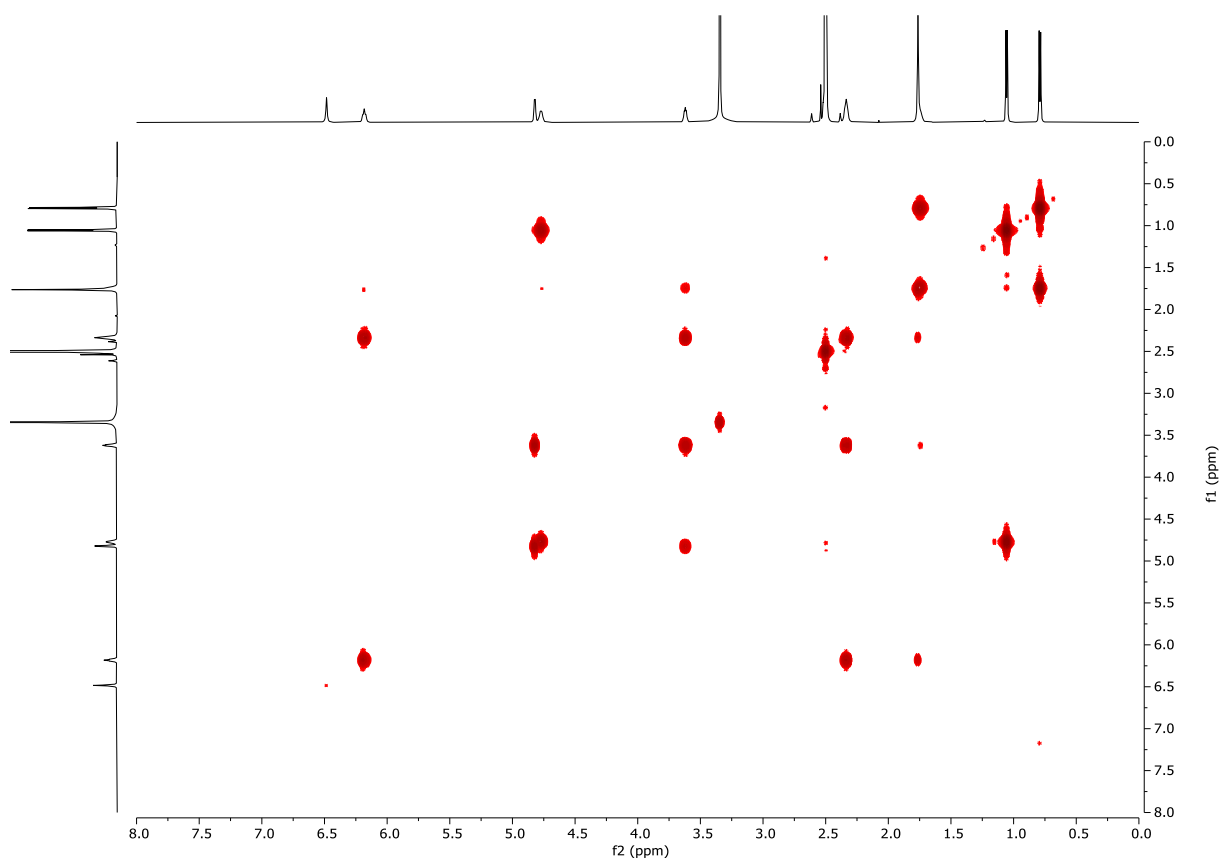


Abbildung 7.167: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*S*,15*S*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**235**).

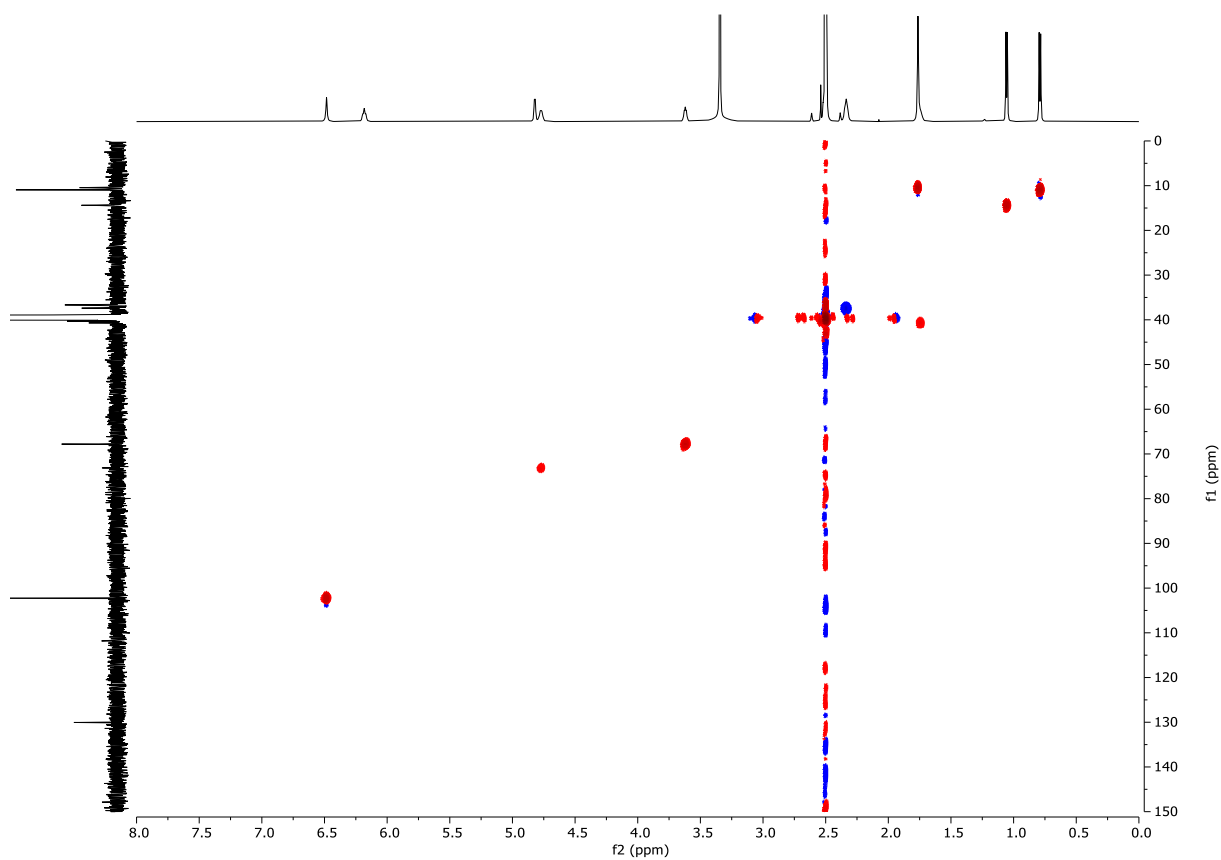


Abbildung 7.168: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*S*,15*S*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**235**).

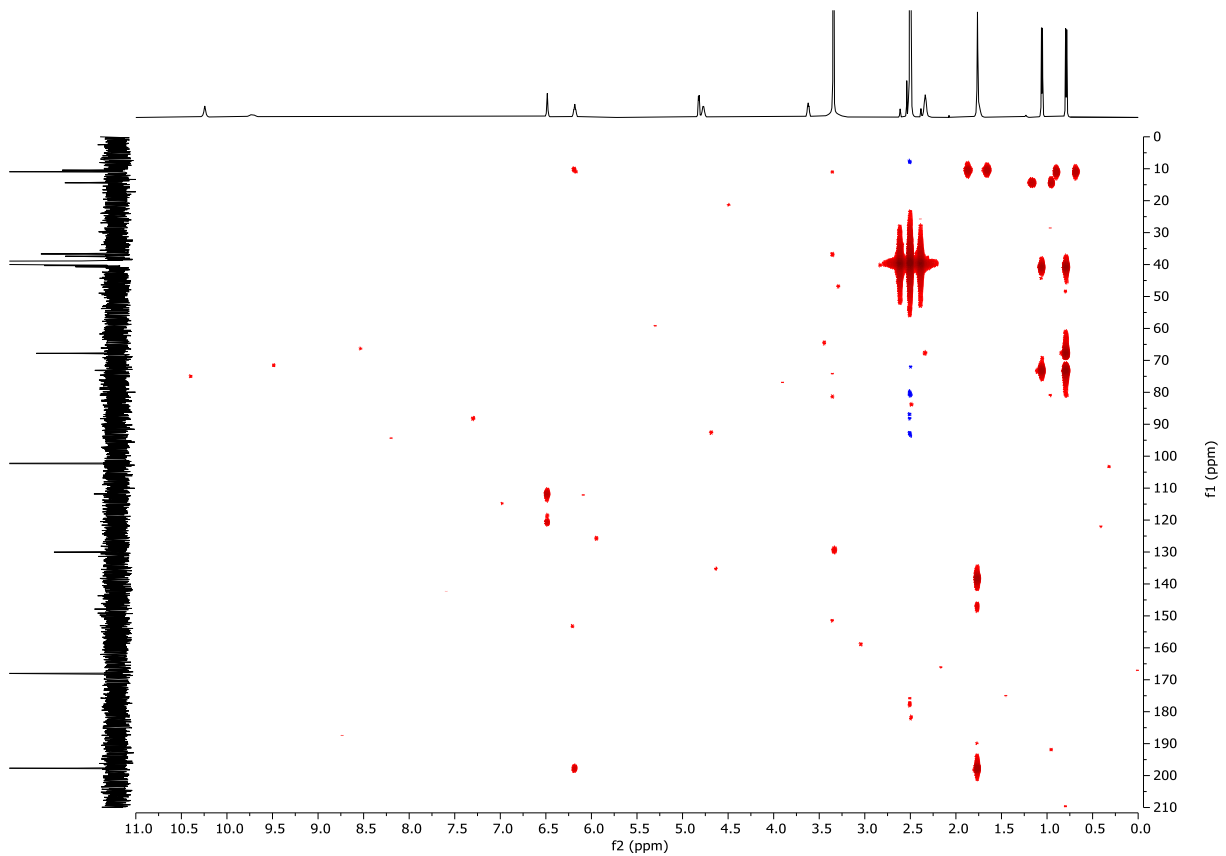


Abbildung 7.169: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*S*,15*S*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**235**).

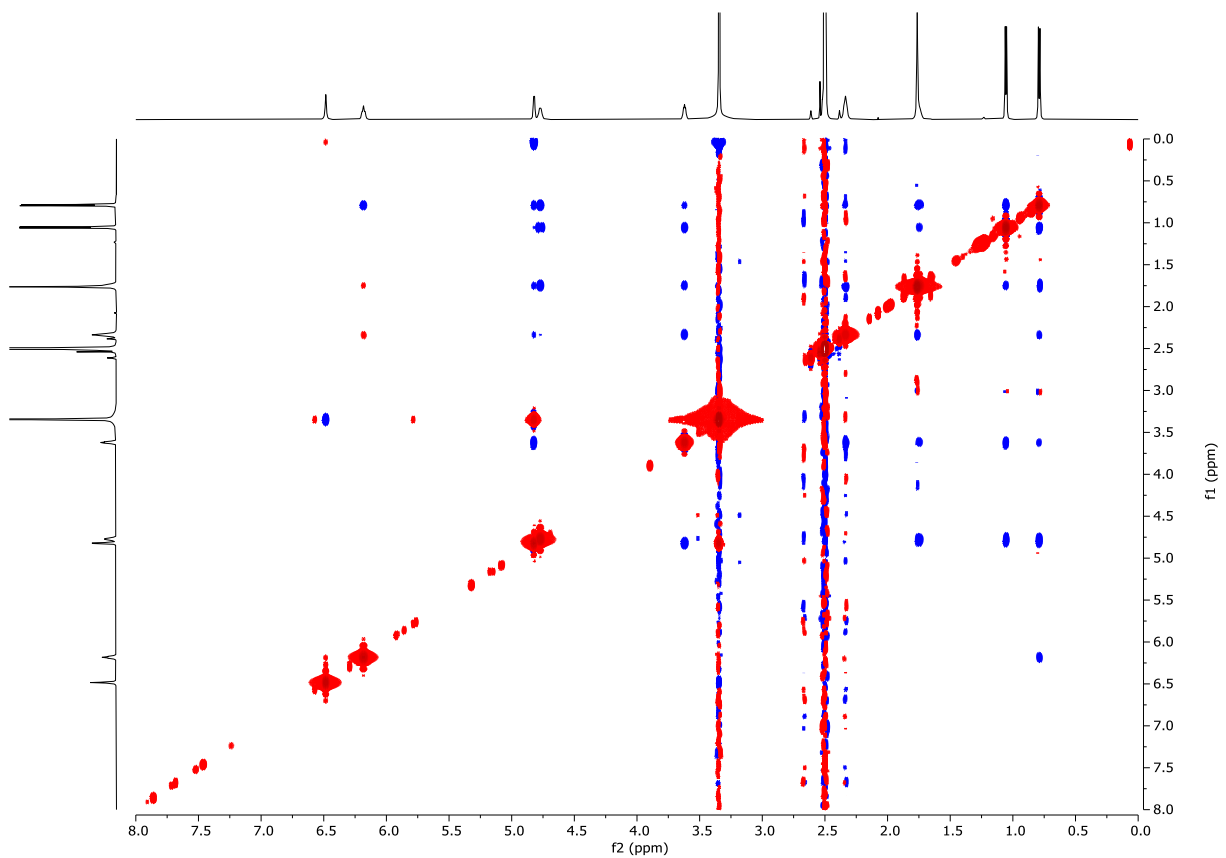


Abbildung 7.170: ^1H - ^1H -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*S*,15*S*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**235**).

7.1.6 NMR-Spektren zu Kapitel 3.1.6

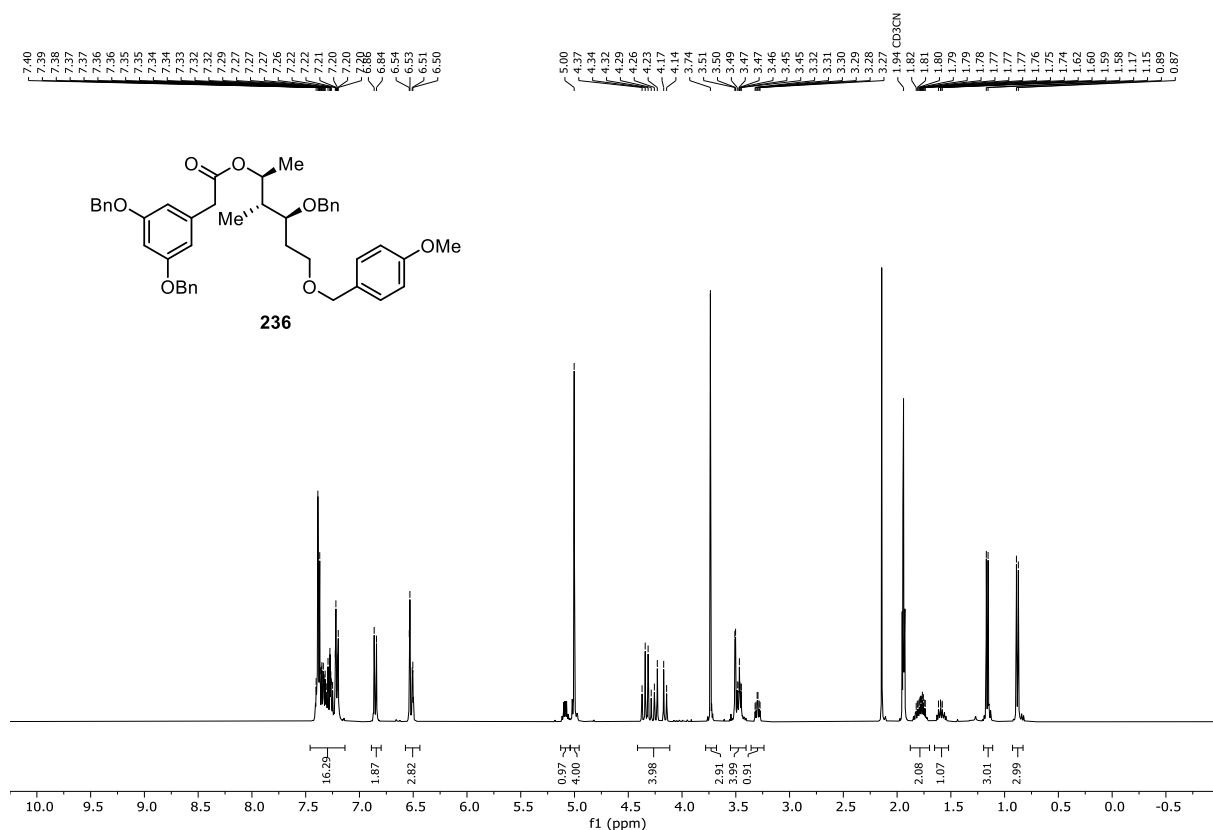


Abbildung 7.171: ¹H-NMR (MeCN-d₃, 400 MHz, 296 K) von (2S,3R,4S)-4-(Benzyloxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylhexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**236**).

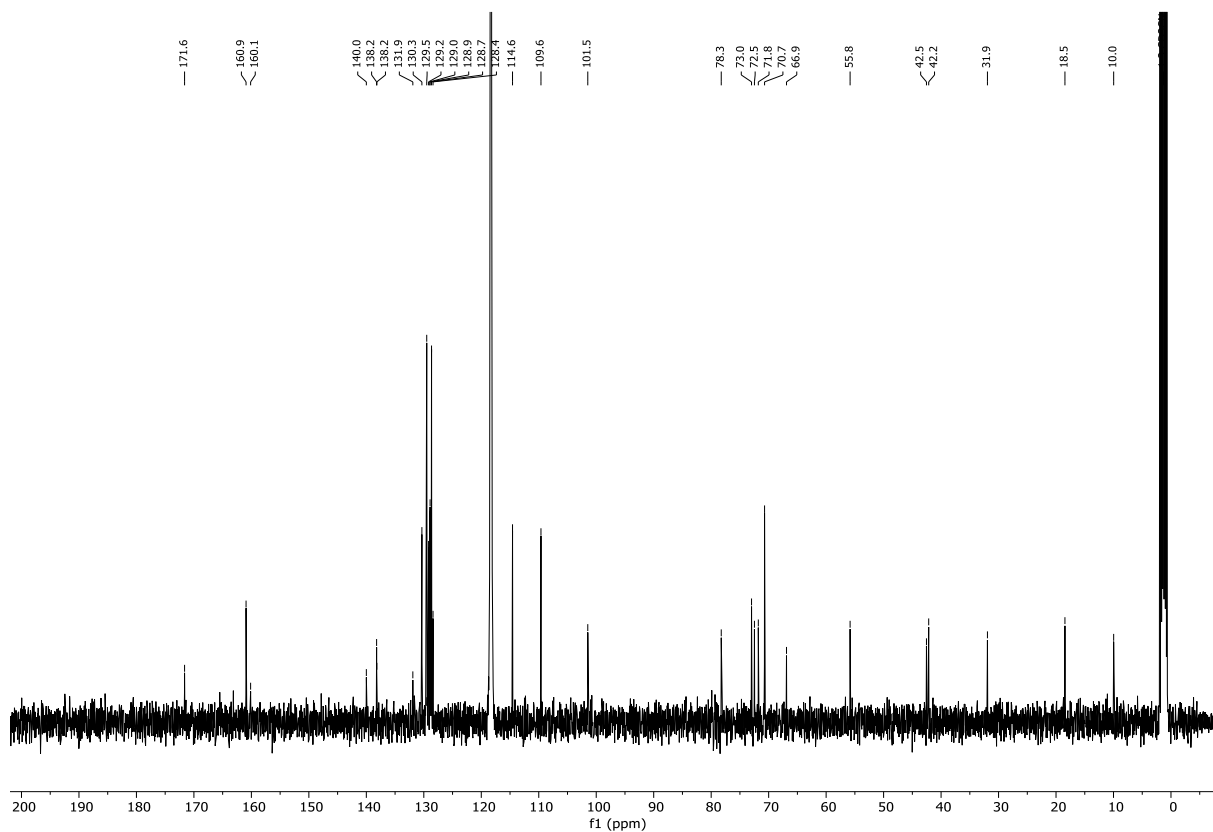


Abbildung 7.172: ¹³C{¹H}-NMR (MeCN-d₃, 101 MHz, 296 K) von (2S,3R,4S)-4-(Benzyloxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methylhexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**236**).

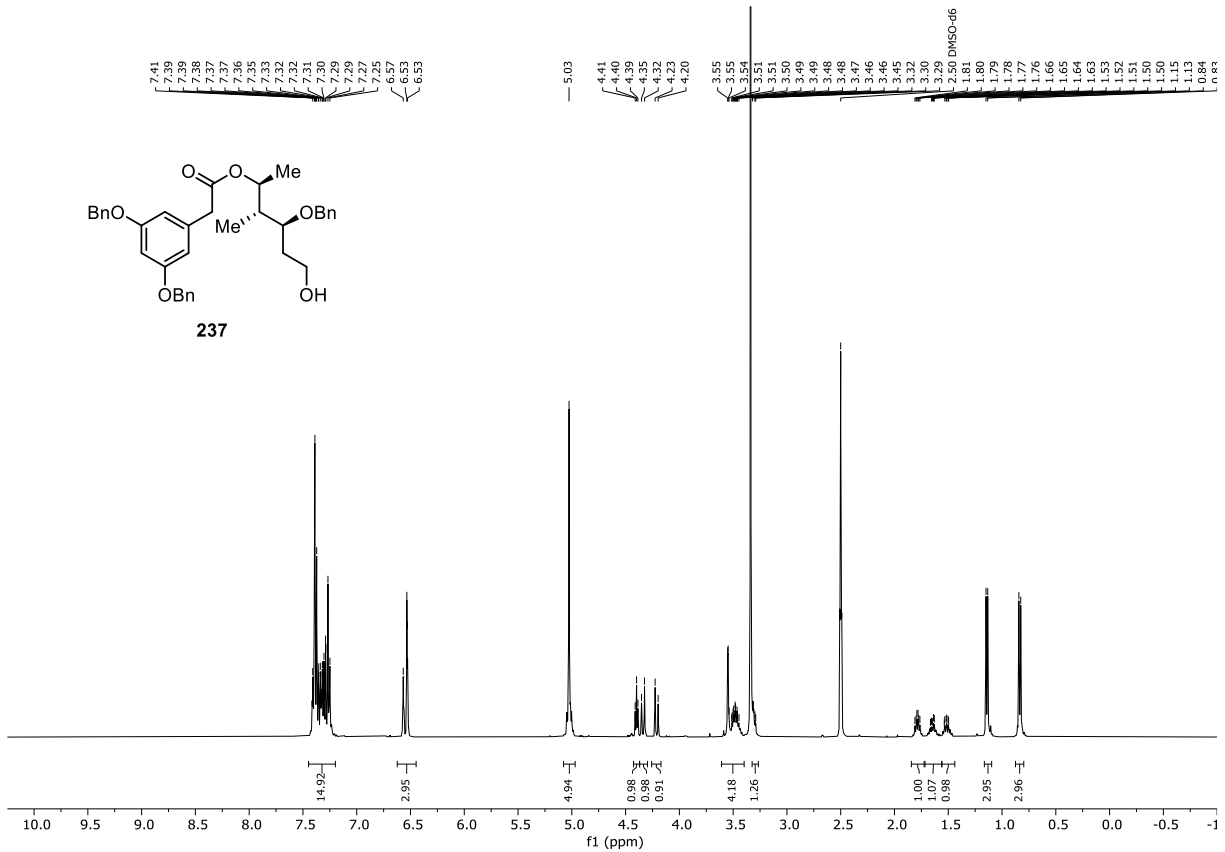


Abbildung 7.173: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, 296 K) von (2*S*,3*R*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-6-hydroxy-3-methylhexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**237**).

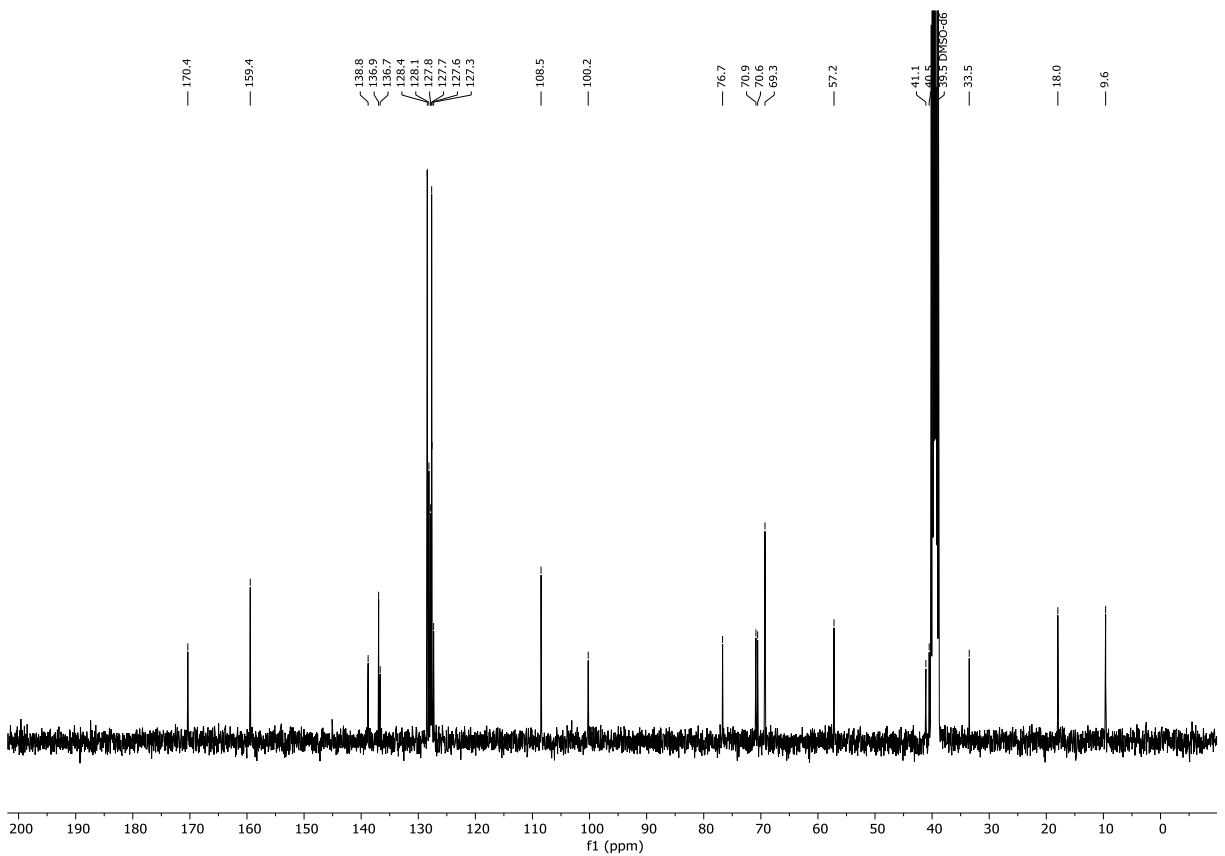


Abbildung 7.174: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz, 296 K) von (2*S*,3*R*,4*S*)-4-(Benzyloxy)-6-hydroxy-3-methylhexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**237**).

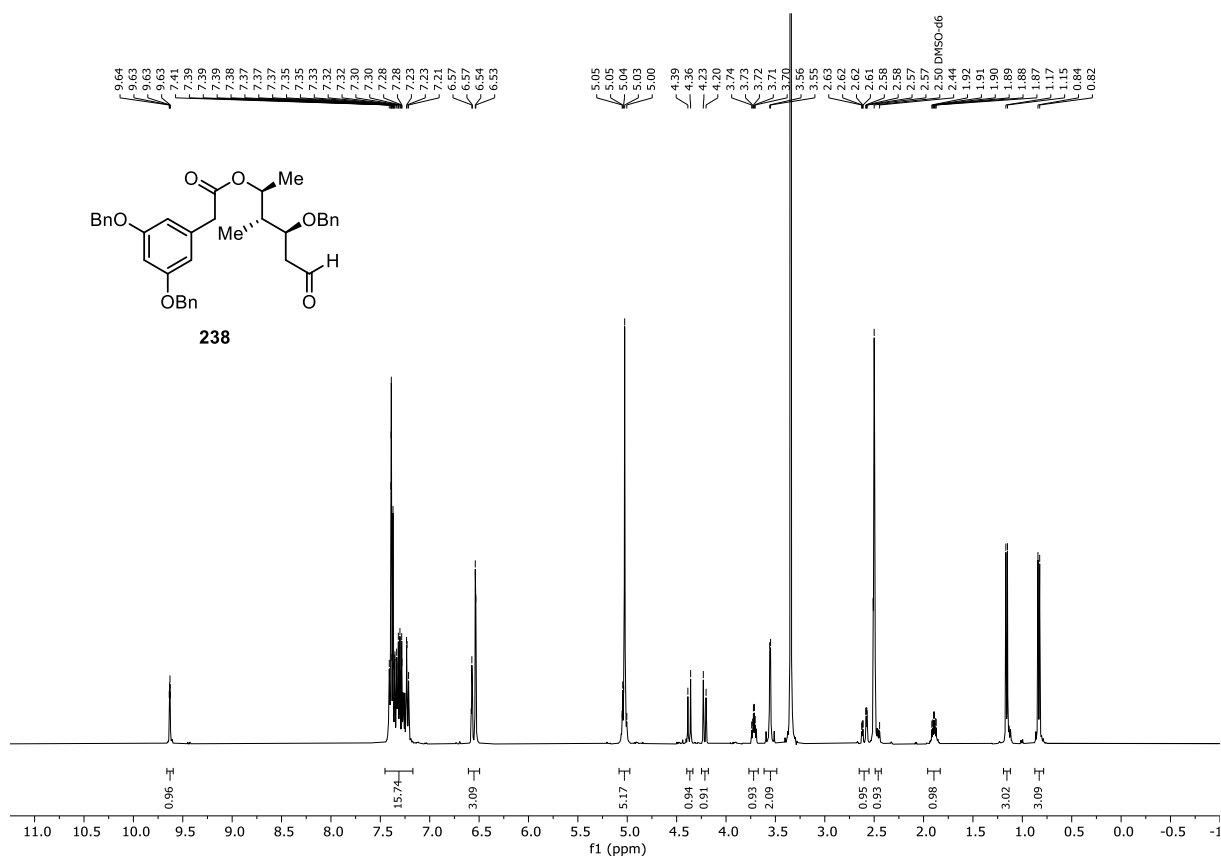


Abbildung 7.175: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, 296 K) von (2S,3R,4S)-4-(Benzyloxy)-3-methyl-6-oxohexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**238**).

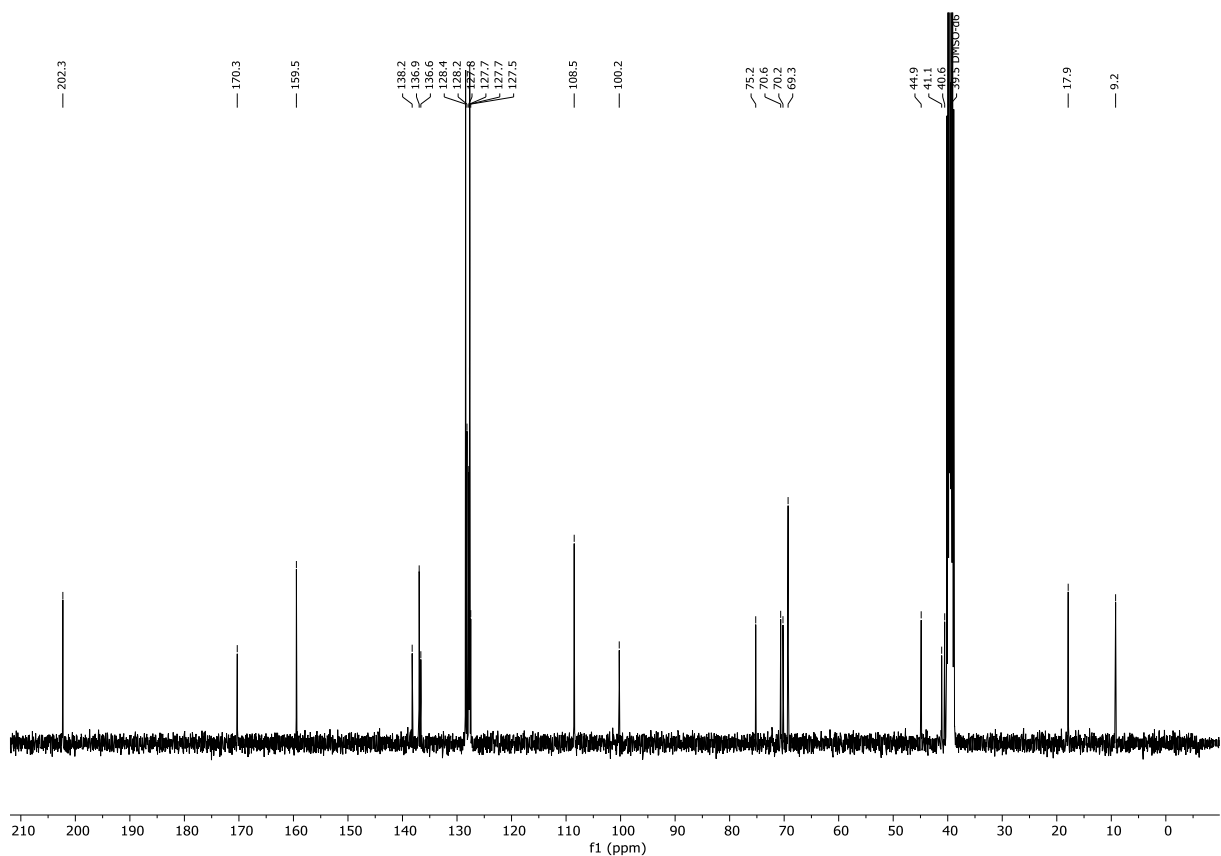


Abbildung 7.176: ¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 101 MHz, 296 K) von (2S,3R,4S)-4-(Benzyloxy)-3-methyl-6-oxohexan-2-yl 2-[3,5-bis(benzyloxy)phenyl]acetat (**238**).

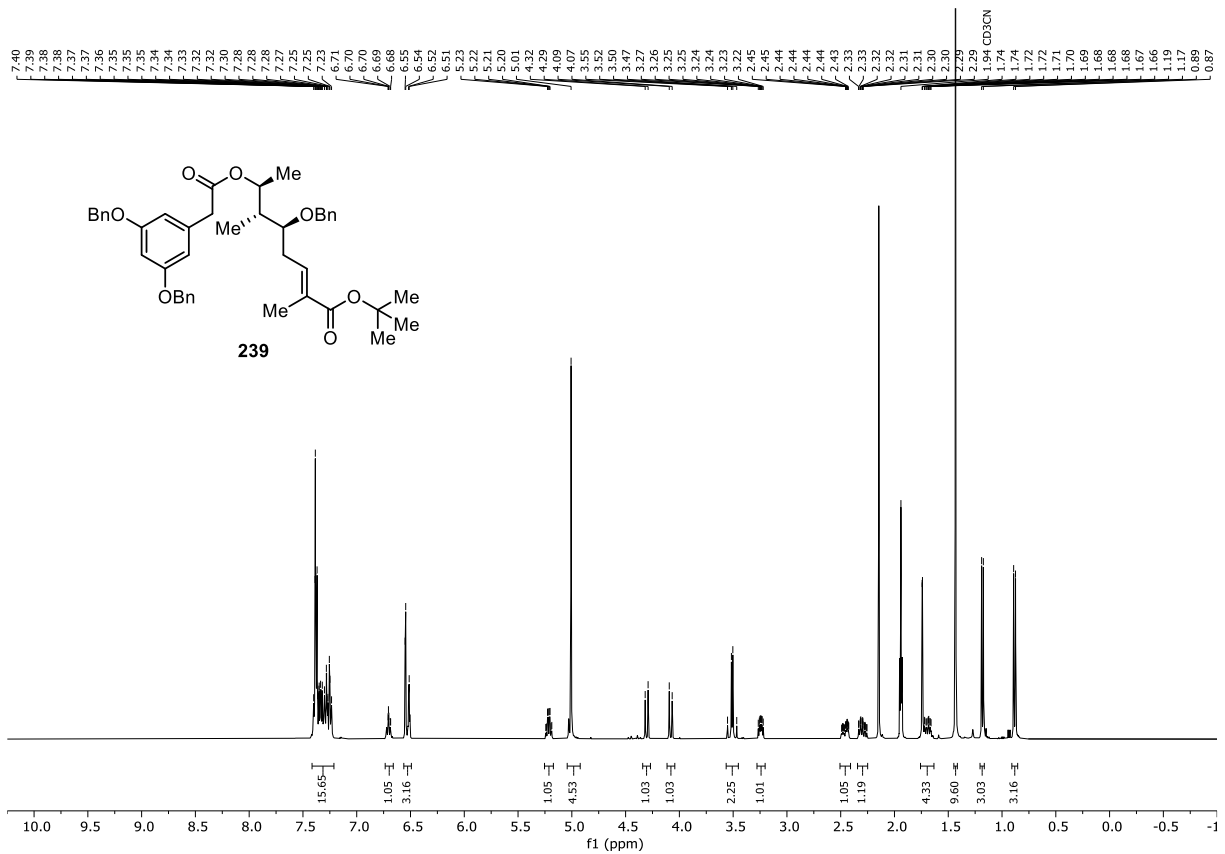


Abbildung 7.177: $^1\text{H-NMR}$ (MeCN-d_3 , 400 MHz, 296 K) von (5*S*,6*R*,7*S*,*E*)-5-(Benzyloxy)-7-(2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (**239**).

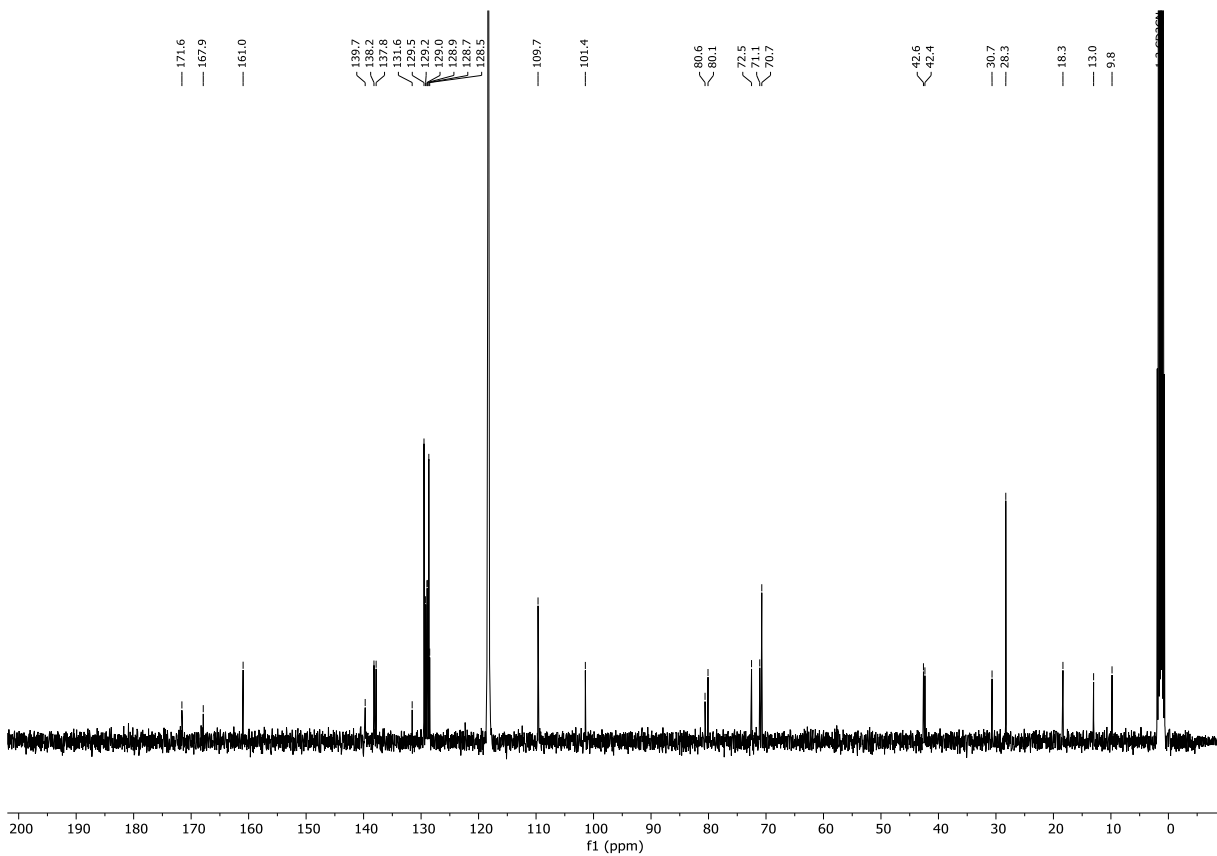


Abbildung 7.178: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (MeCN-d_3 , 101 MHz, 296 K) von (5*S*,6*R*,7*S*,*E*)-5-(Benzyloxy)-7-(2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (**239**).

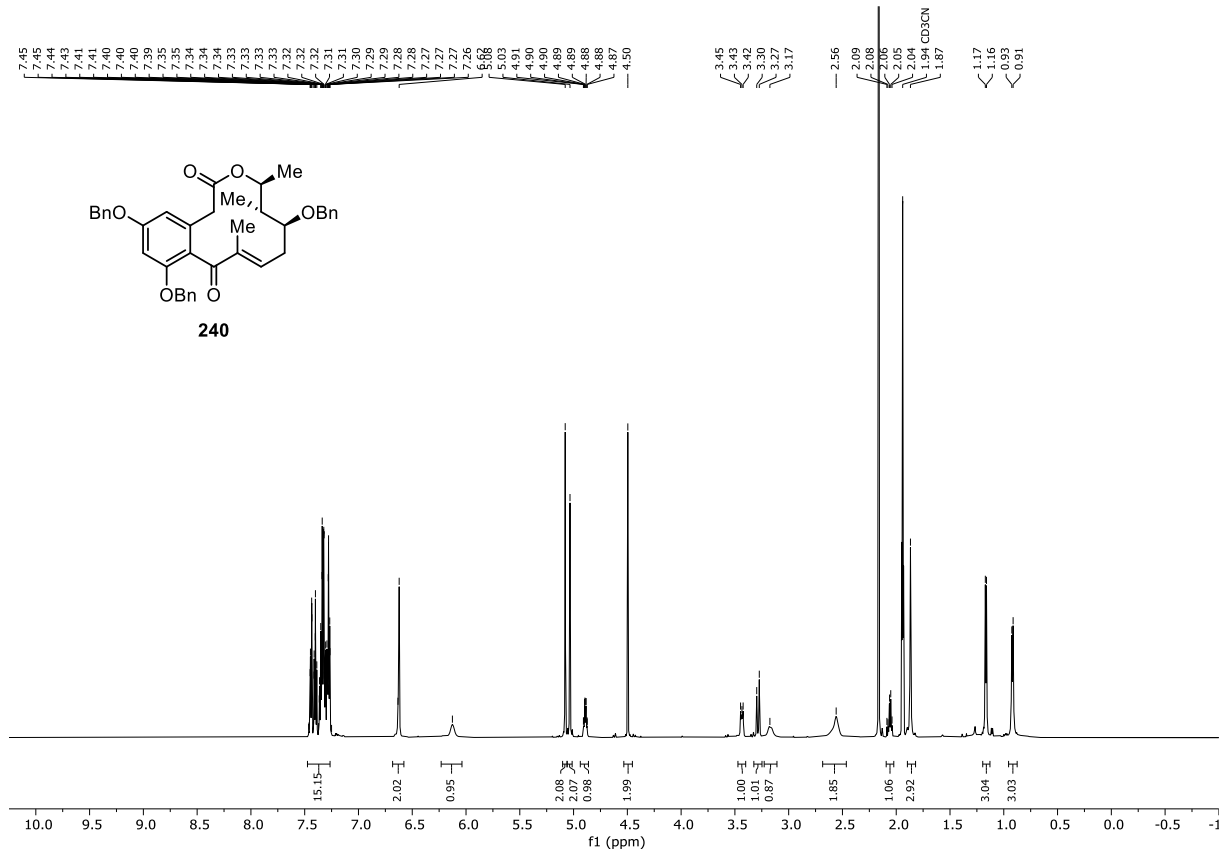


Abbildung 7.179: ¹H-NMR (MeCN-d₃, 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**240**).

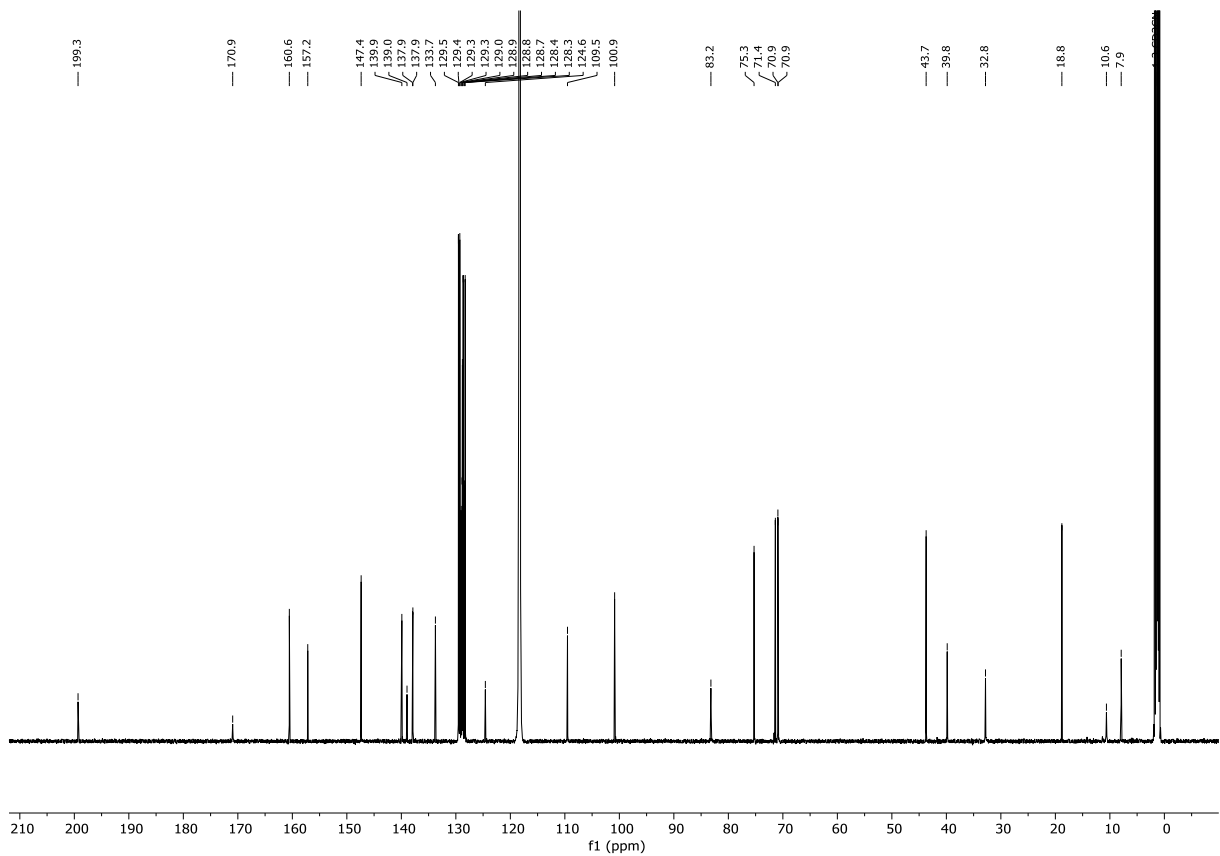


Abbildung 7.180: ¹³C{¹H}-NMR (MeCN-d₃, 151 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**240**).

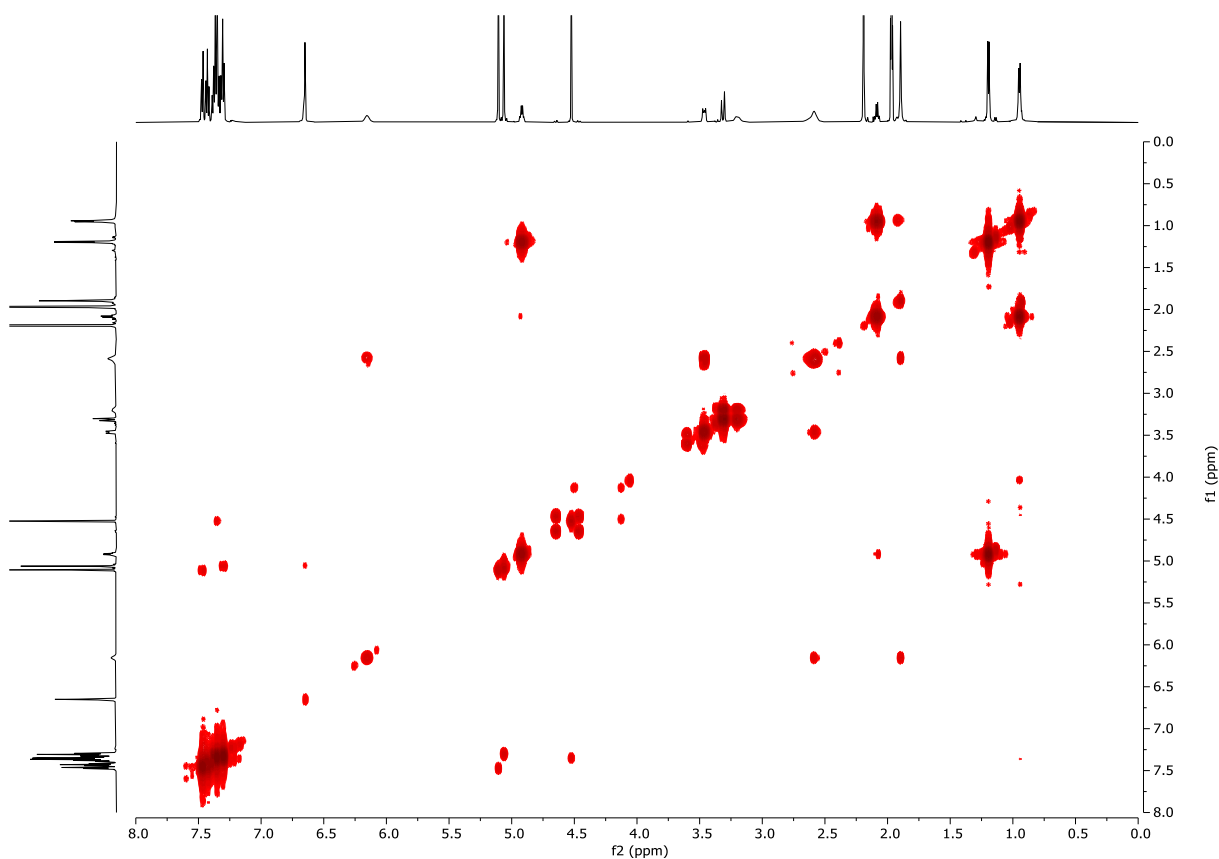


Abbildung 7.181: ^1H - ^1H -COSY (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**240**).

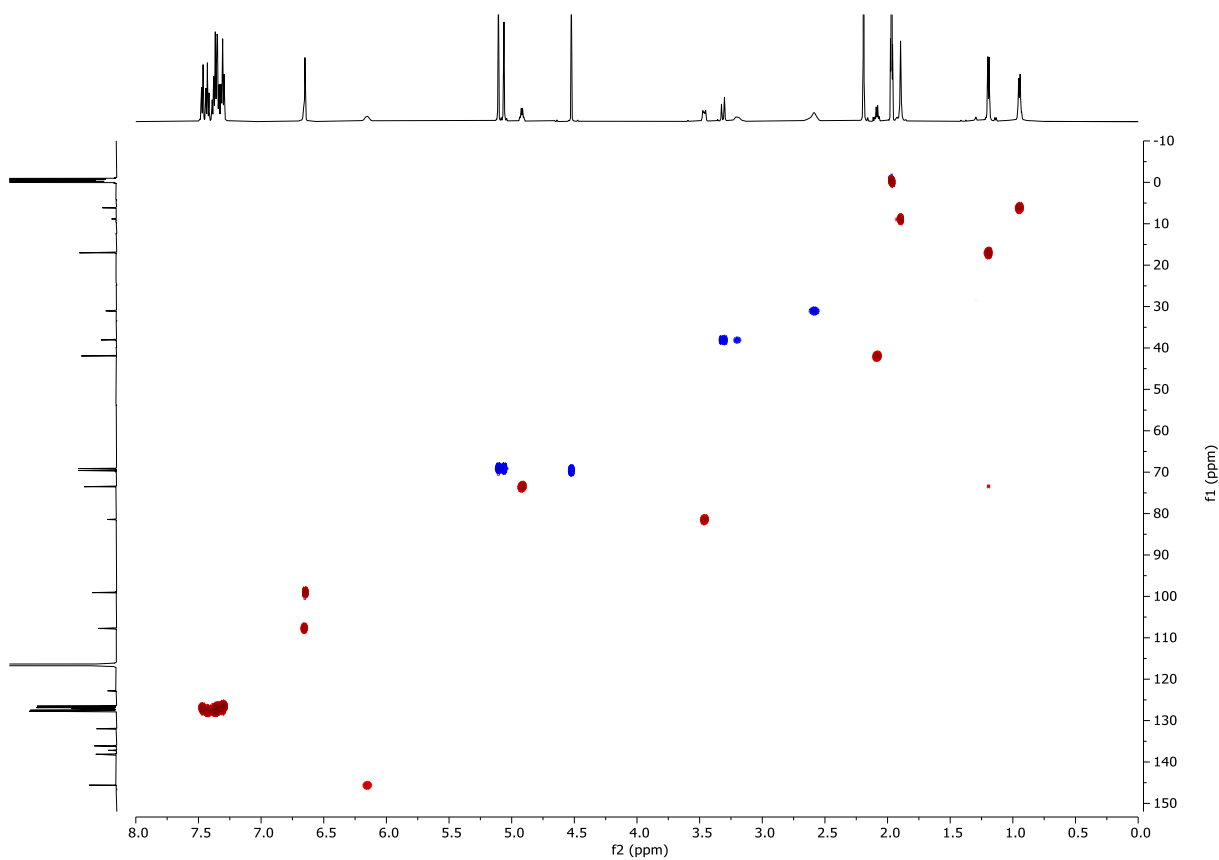


Abbildung 7.182: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**240**).

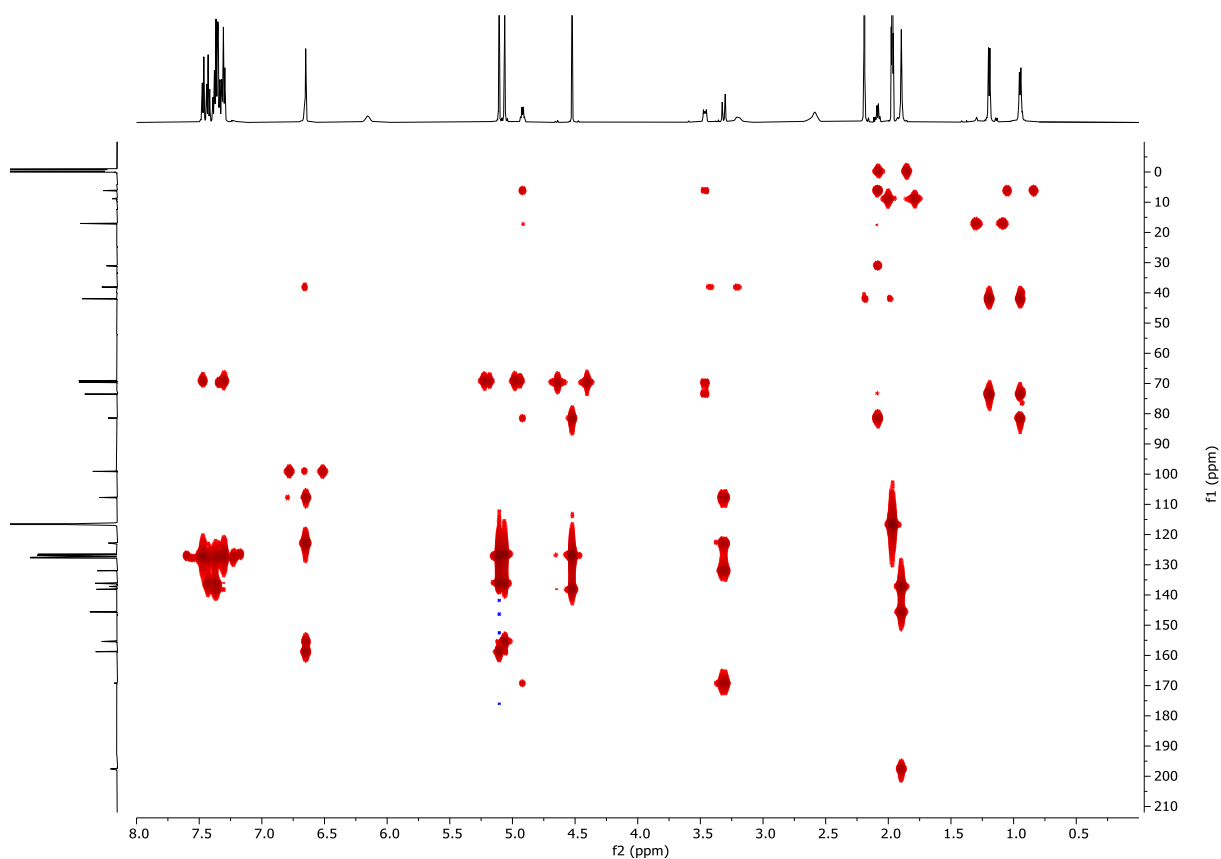


Abbildung 7.183: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**240**).

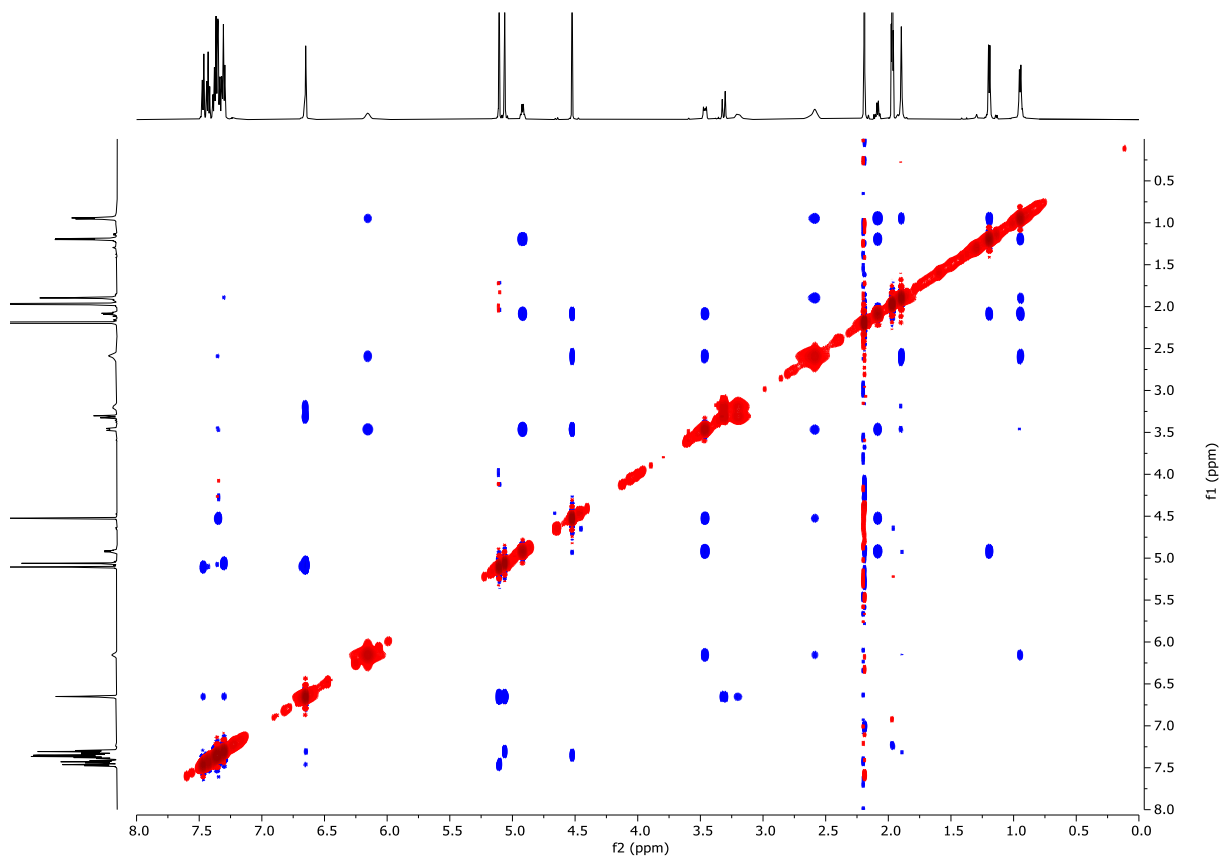


Abbildung 7.184: ^1H - ^1H -NOESY (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**240**).

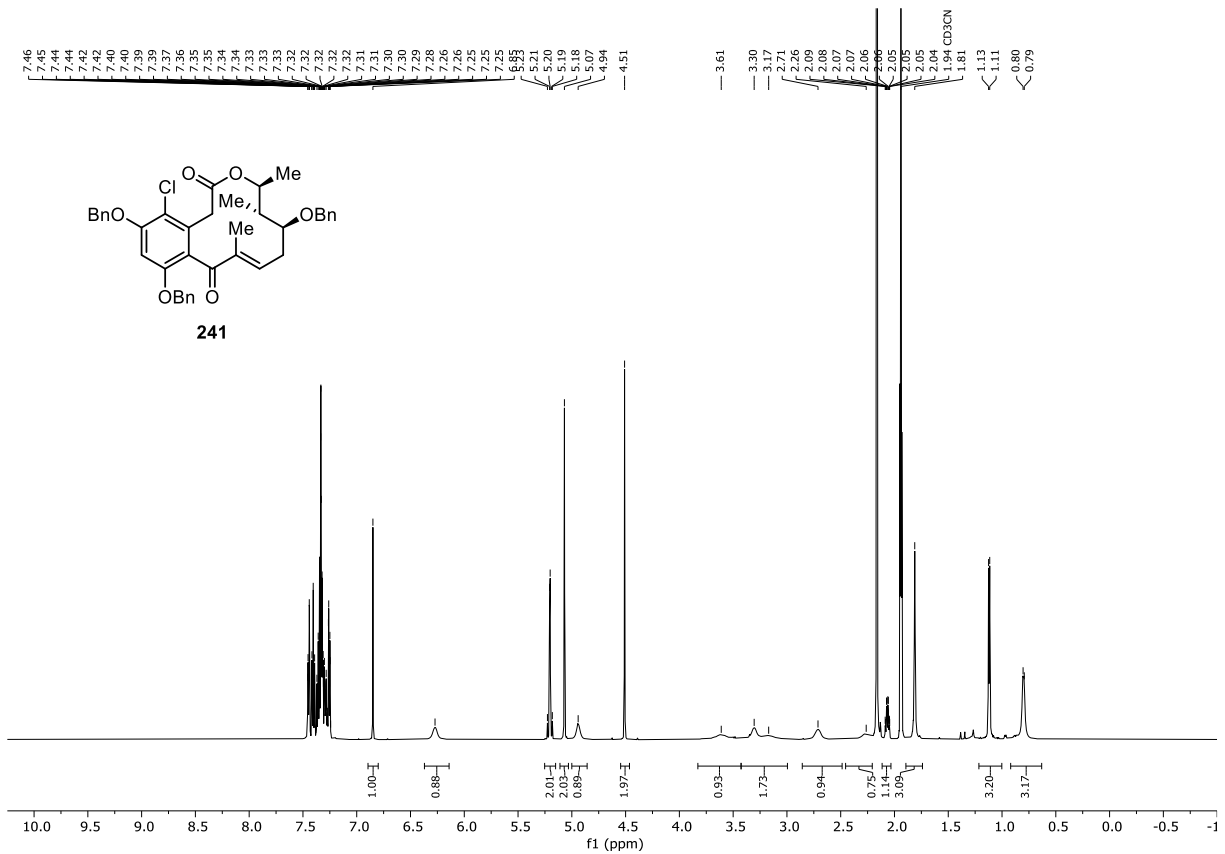


Abbildung 7.185: $^1\text{H-NMR}$ (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**241**).

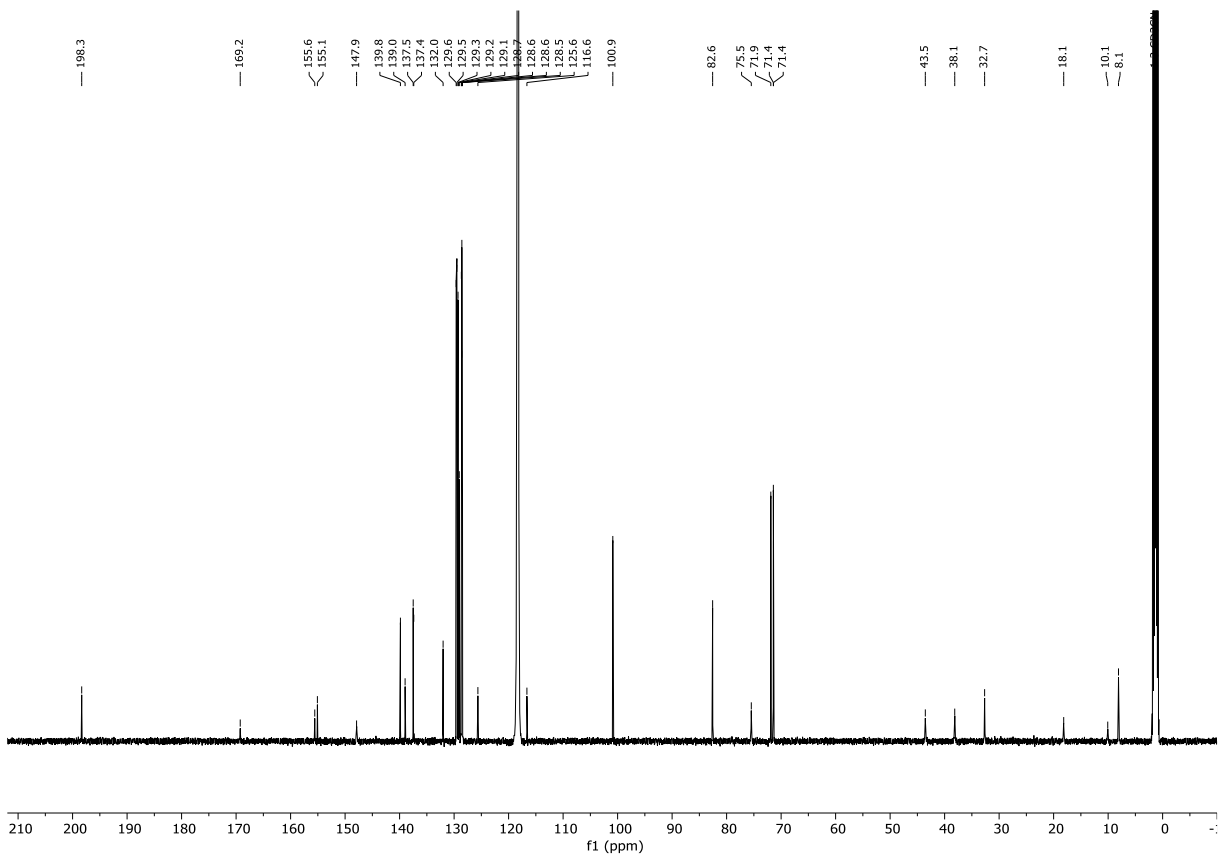


Abbildung 7.186: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (MeCN- d_3 , 151 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**241**).

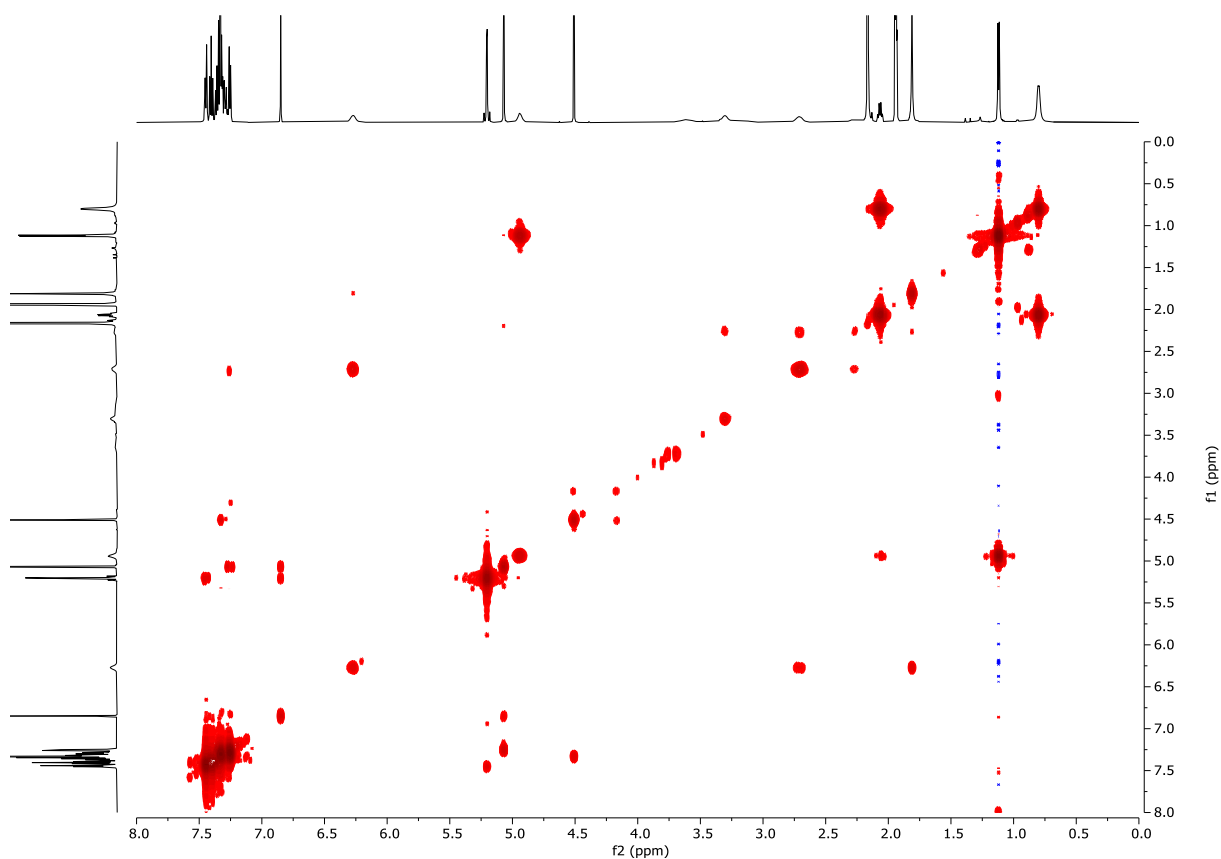


Abbildung 7.187: ^1H - ^1H -COSY (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**241**).

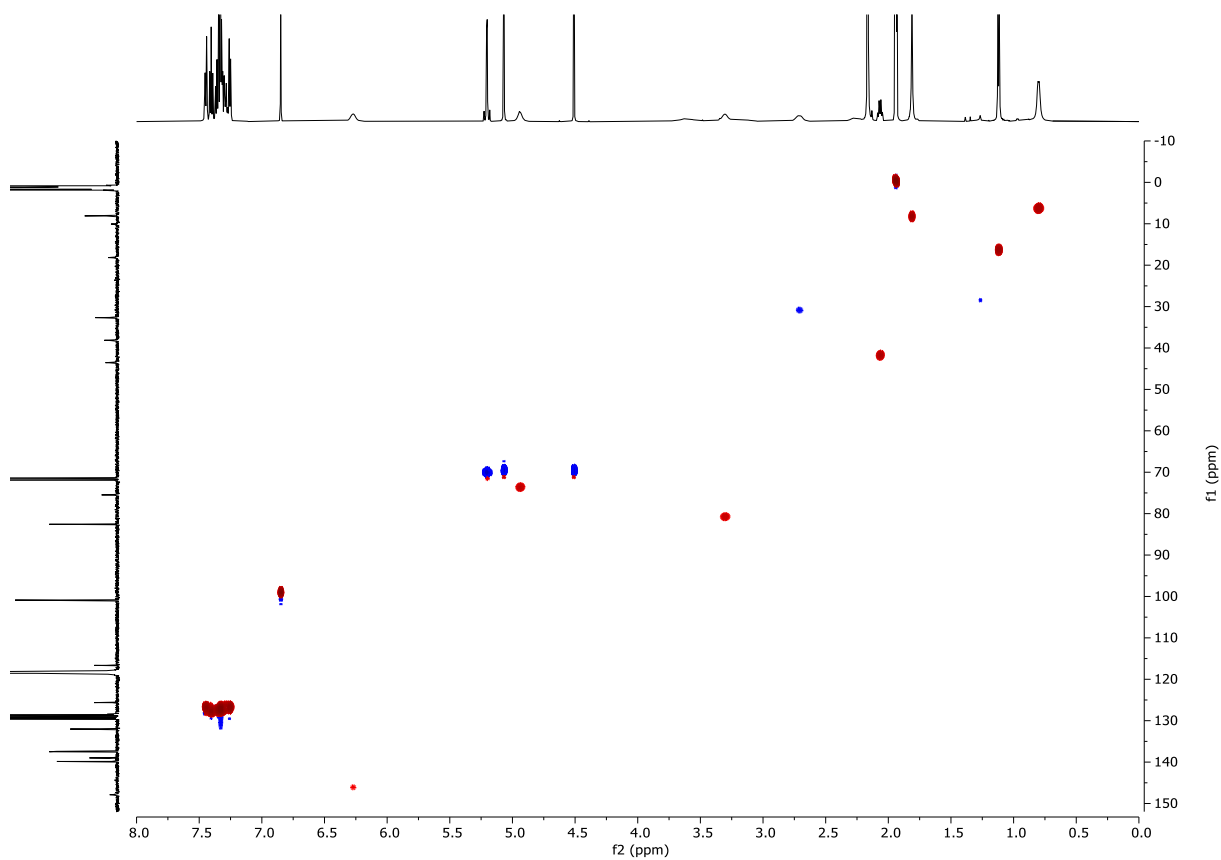


Abbildung 7.188: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**241**).

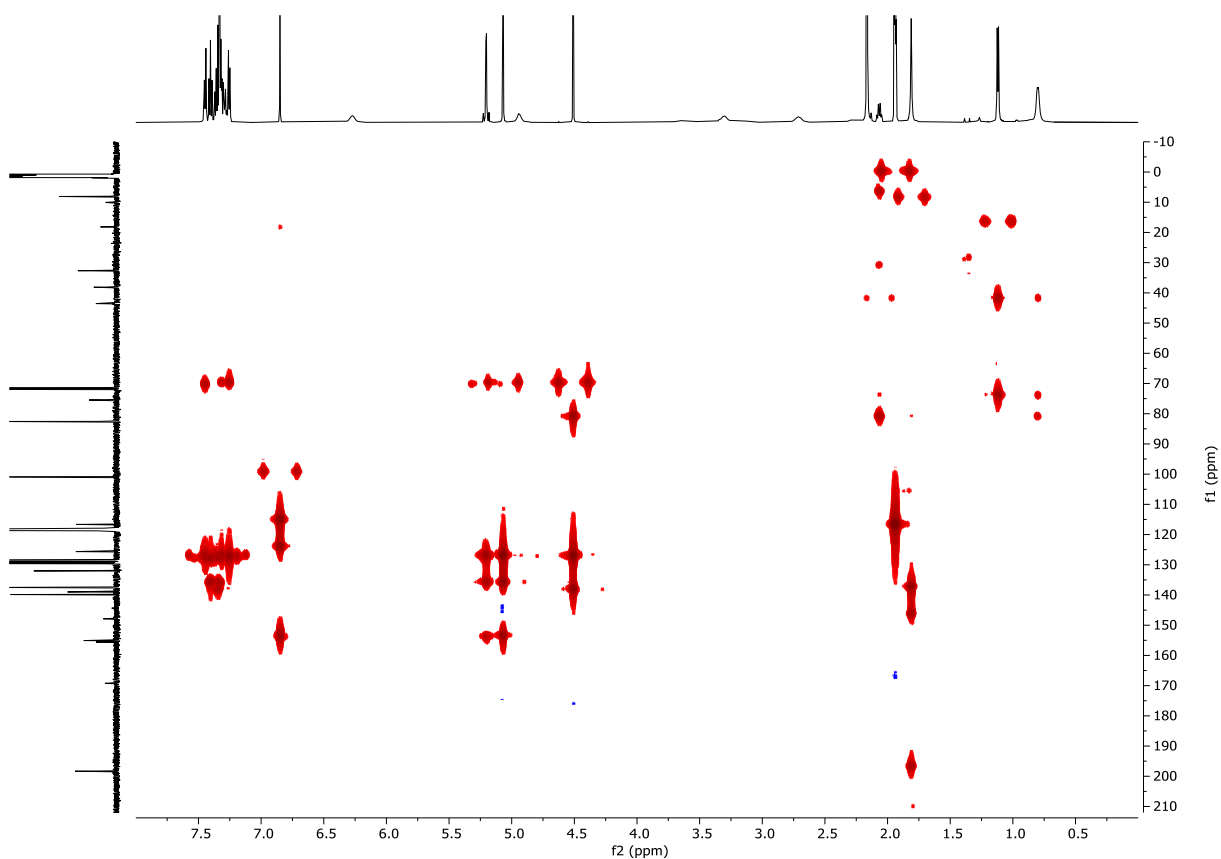


Abbildung 7.189: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**241**).

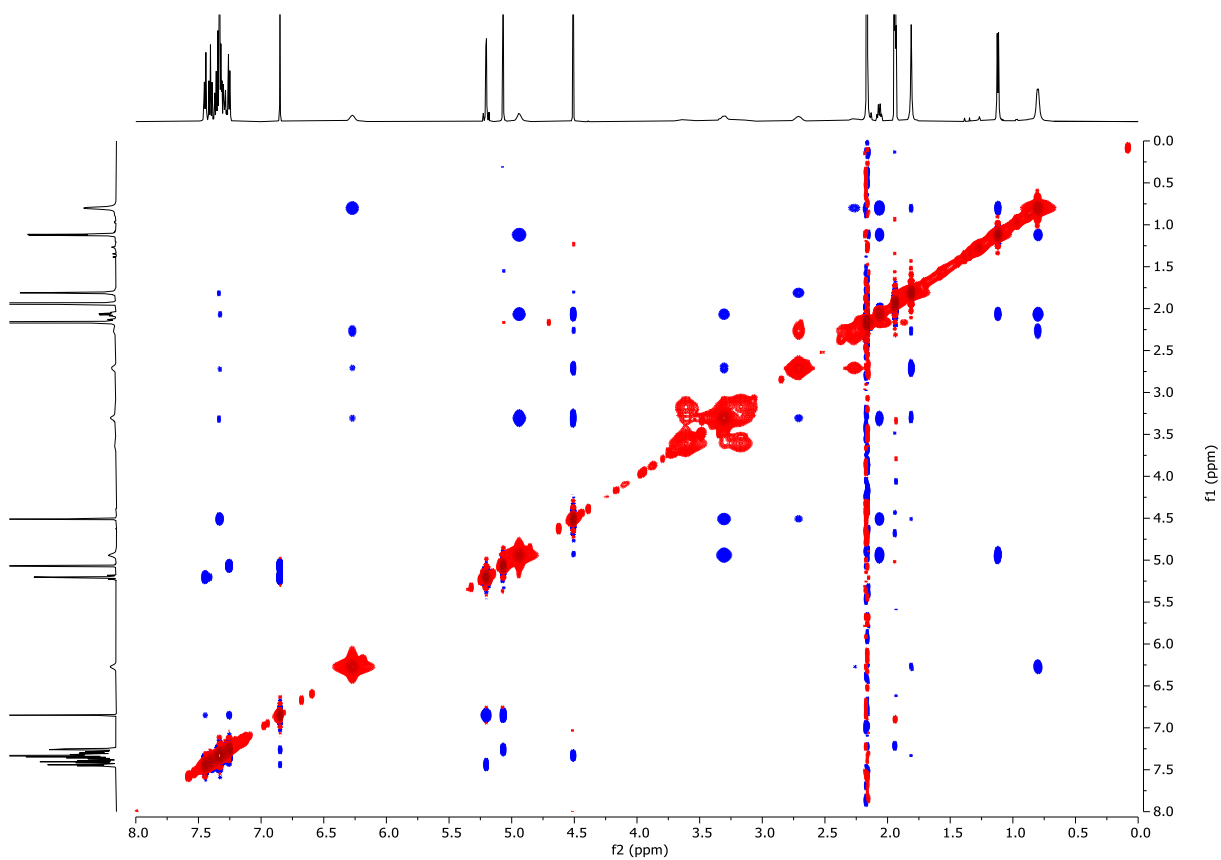


Abbildung 7.190: ^1H - ^1H -NOESY (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*S*)-5,7,13-Tris(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**241**).

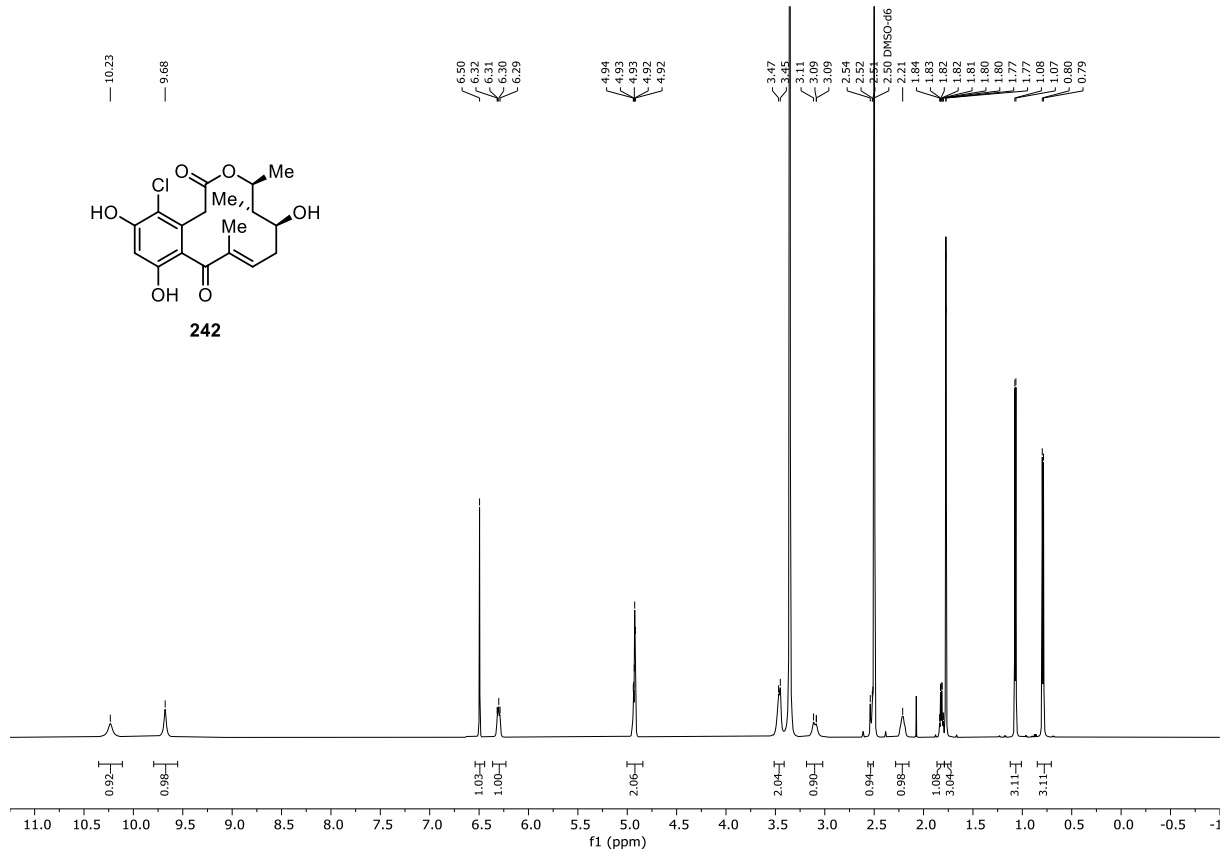


Abbildung 7.191: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz, 296 K) von (13S,14S,15S)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**242**).

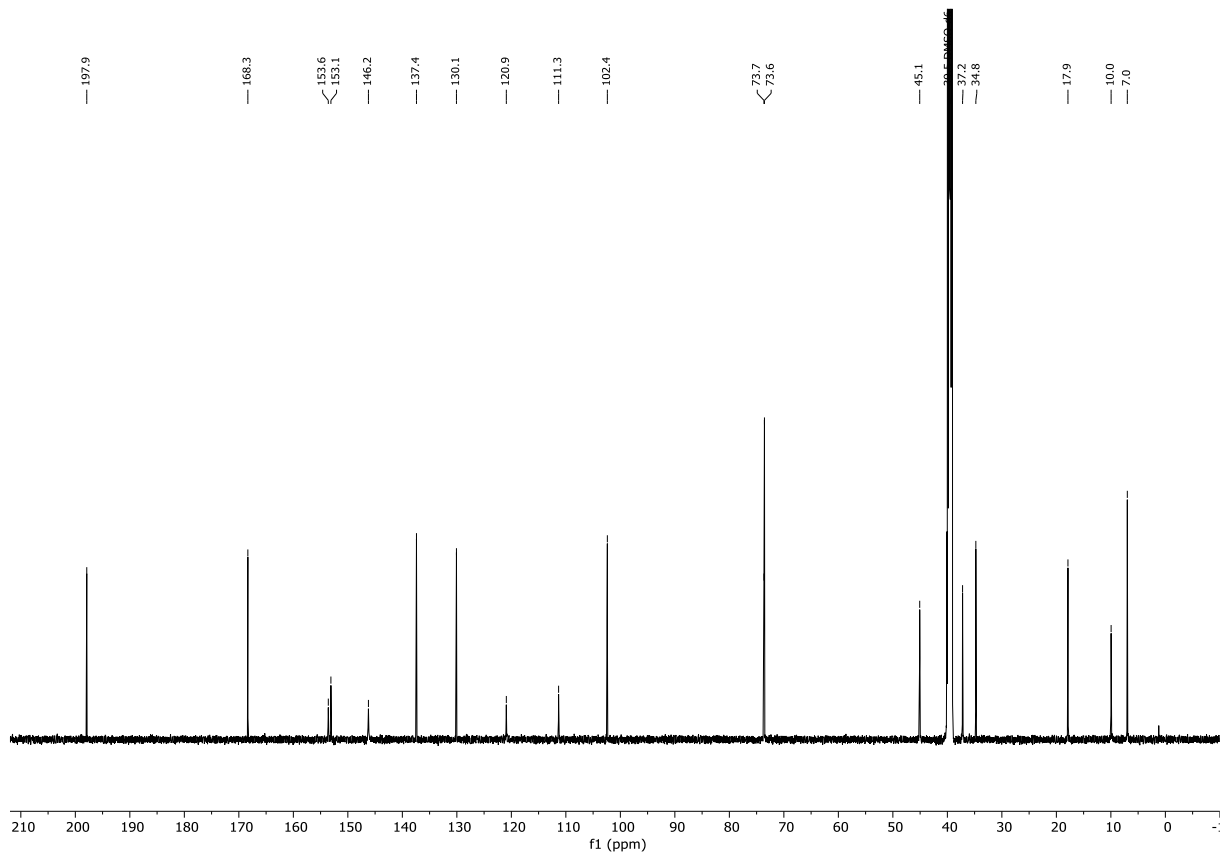


Abbildung 7.192: ¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz, 296 K) von (13S,14S,15S)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**242**).

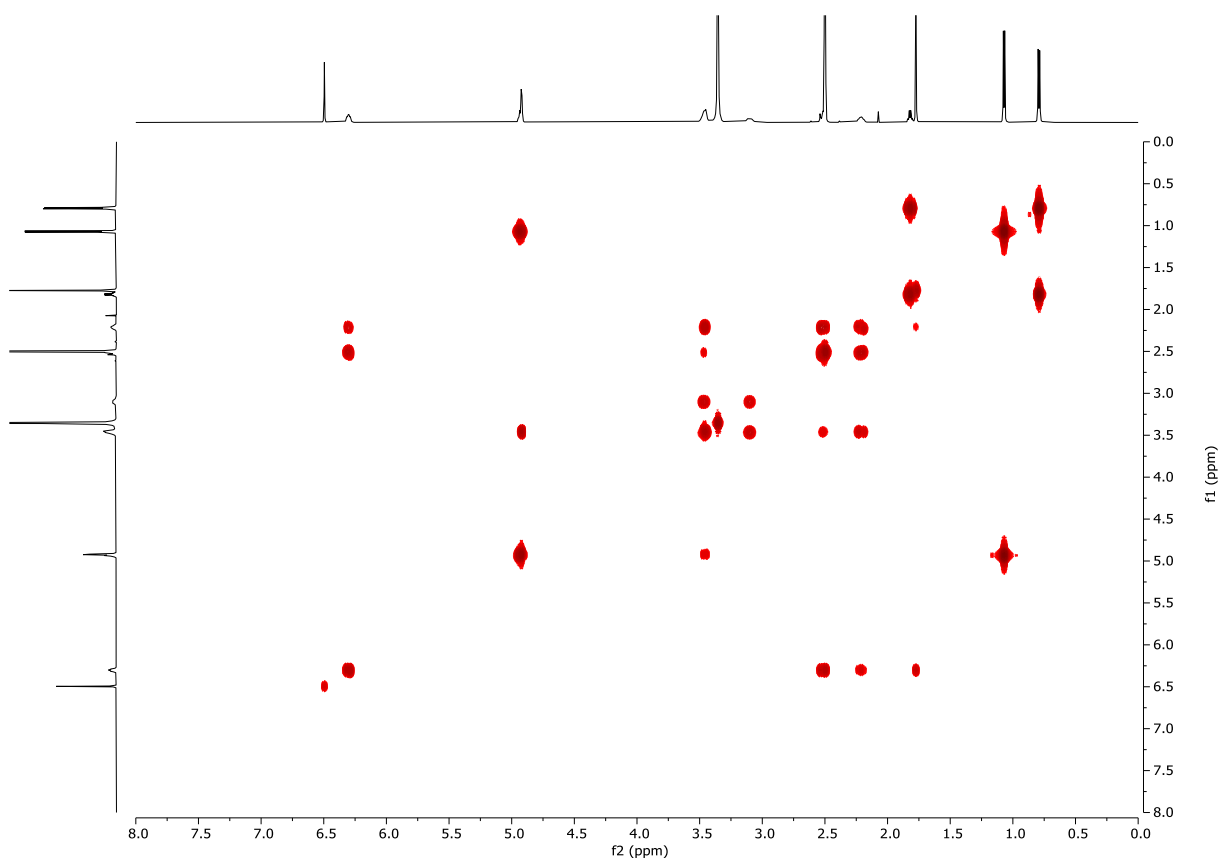


Abbildung 7.193: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13S,14S,15S)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**242**).

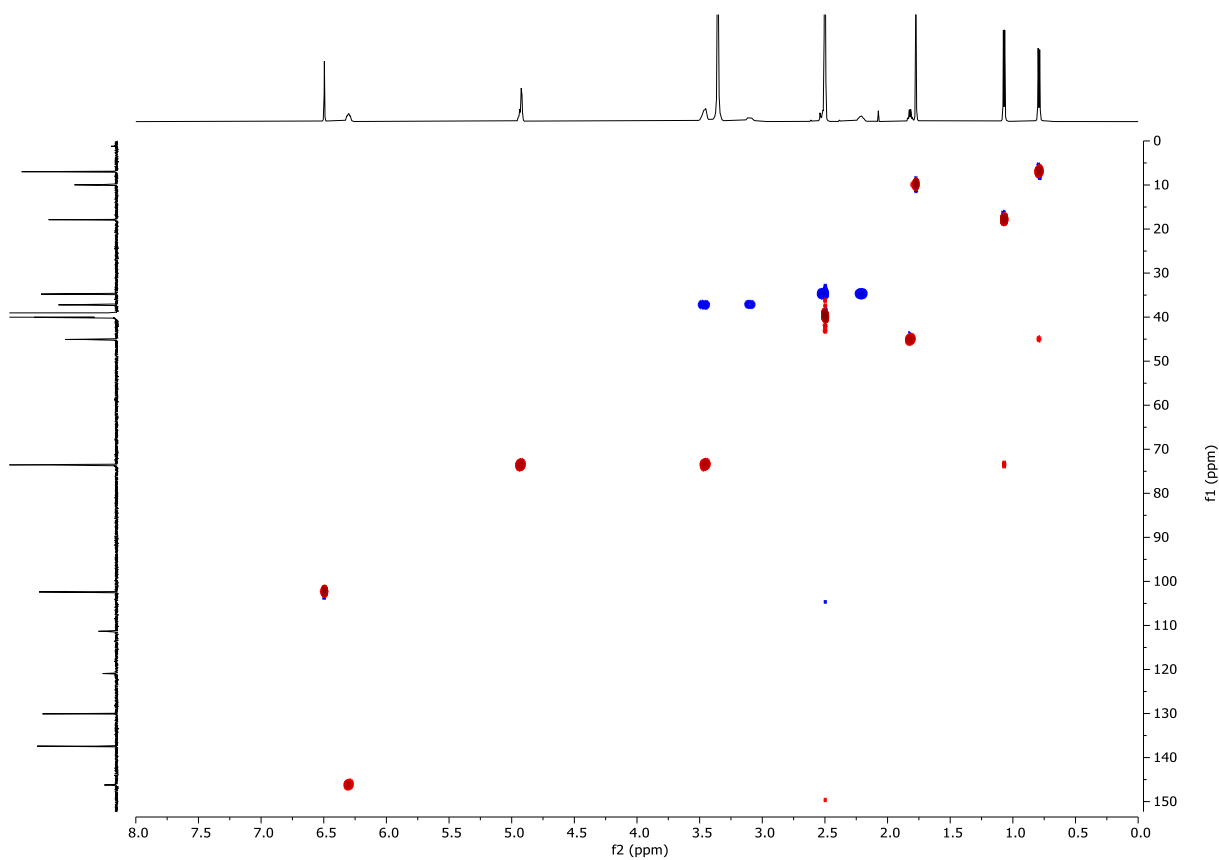


Abbildung 7.194: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13S,14S,15S)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**242**).

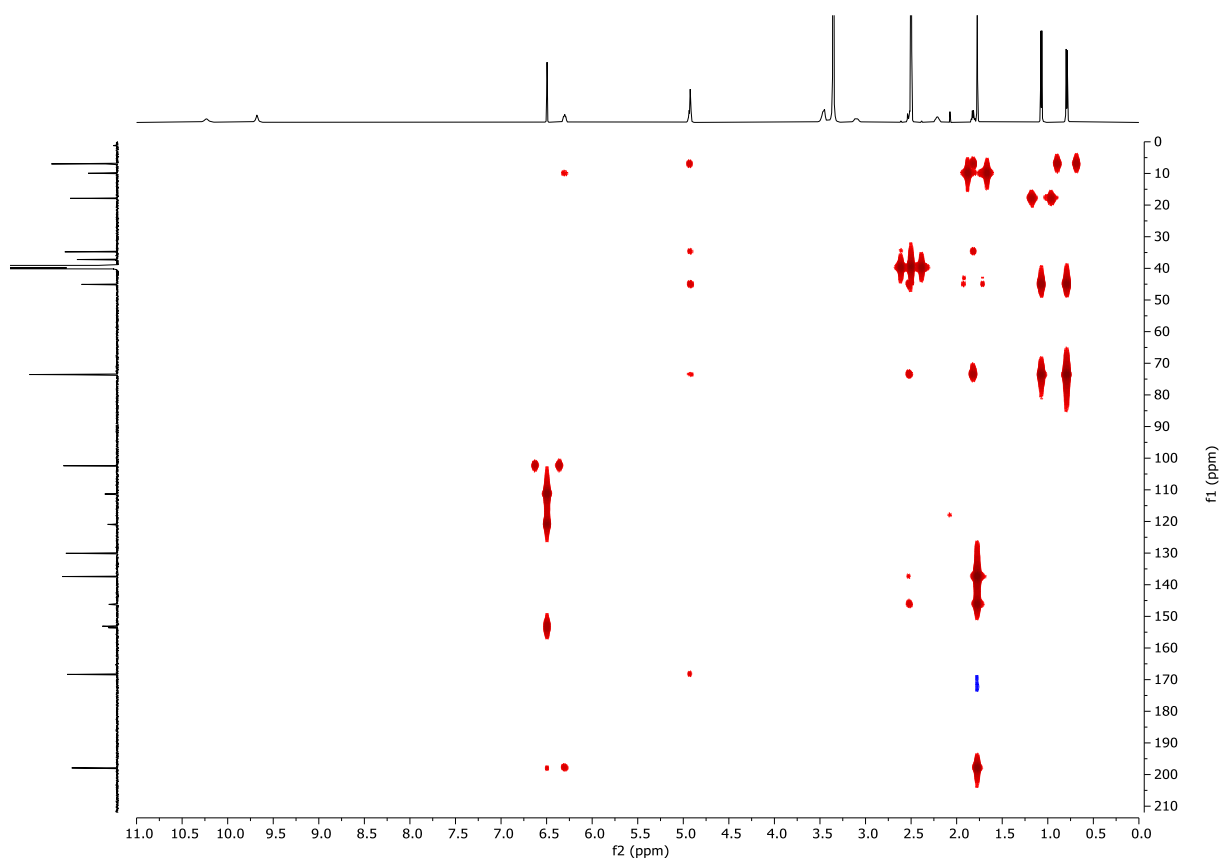


Abbildung 7.195: ^1H - ^{13}C {1H}-HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13S,14S,15S)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**242**).

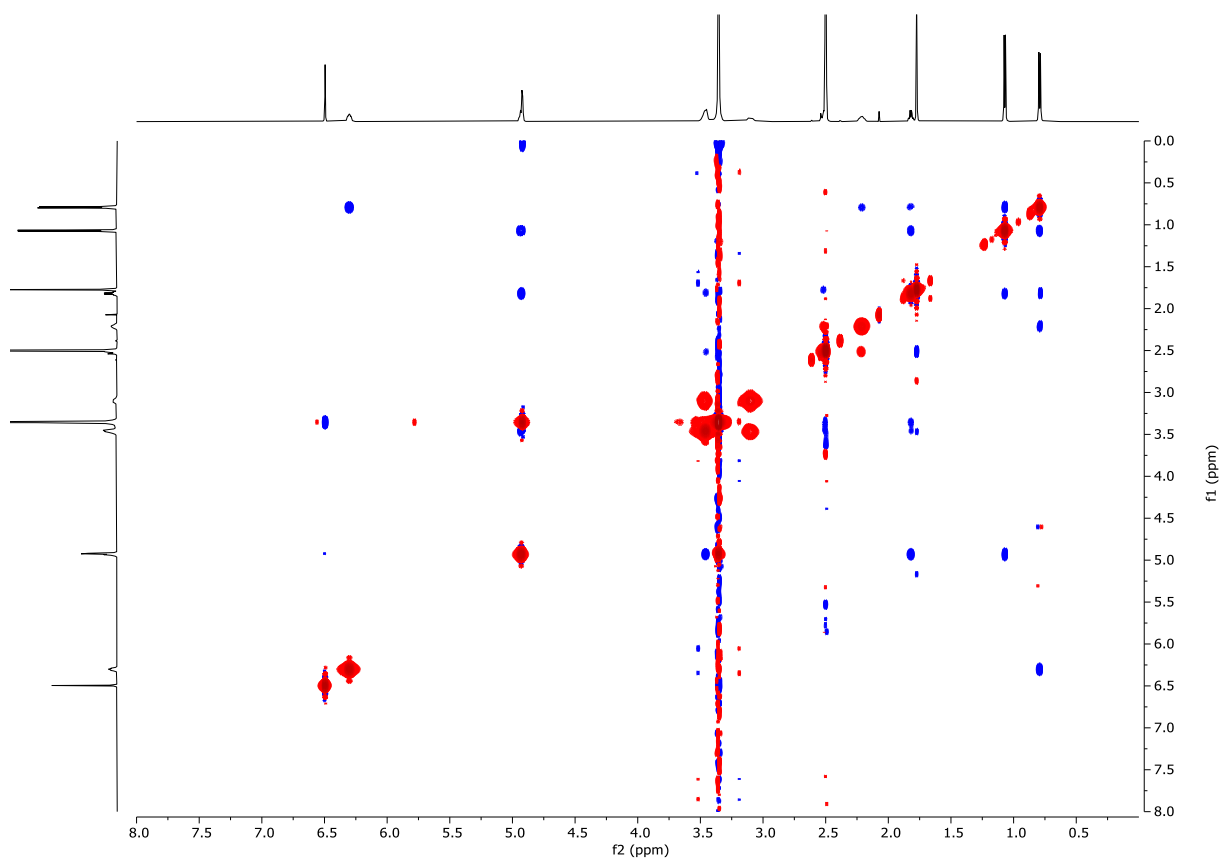


Abbildung 7.196: ^1H - ^1H -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13S,14S,15S)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**242**).

7.1.7 NMR-Spektren zu Kapitel 3.1.7

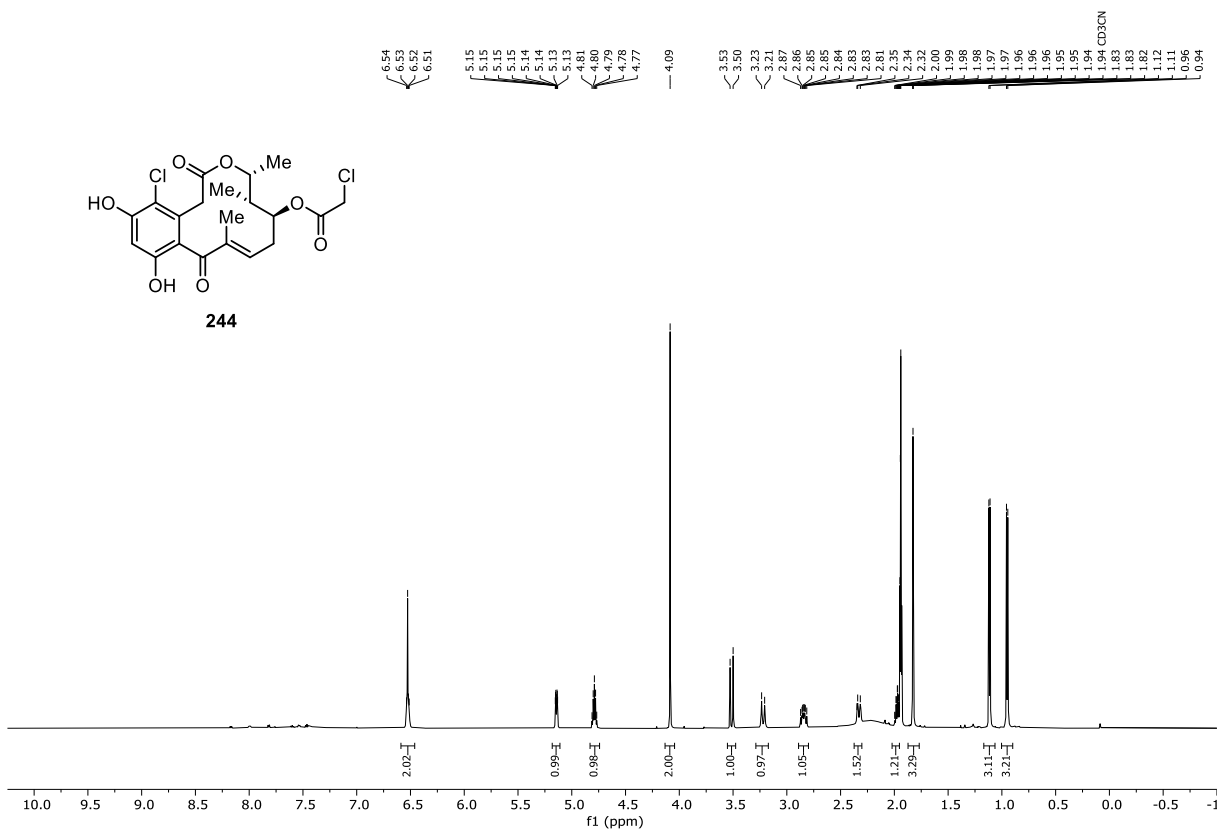


Abbildung 7.203: $^1\text{H-NMR}$ (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*R*)-13-Chloracetoxy-14-deoxyxacyclododec-13-ene-14-dione (**244**).

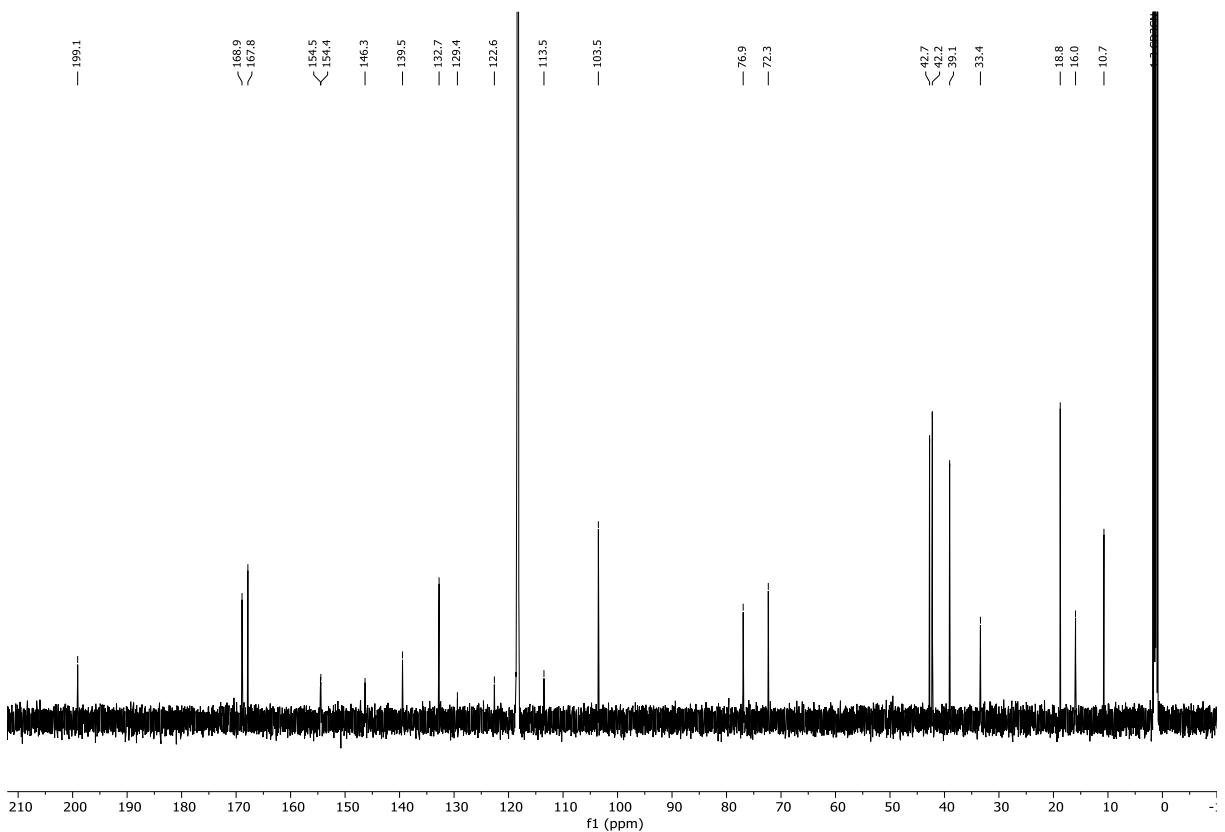


Abbildung 7.204: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (MeCN- d_3 , 151 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*R*)-13-Chloracetoxy-14-deoxyxacyclododec-13-ene-14-dione (**244**).

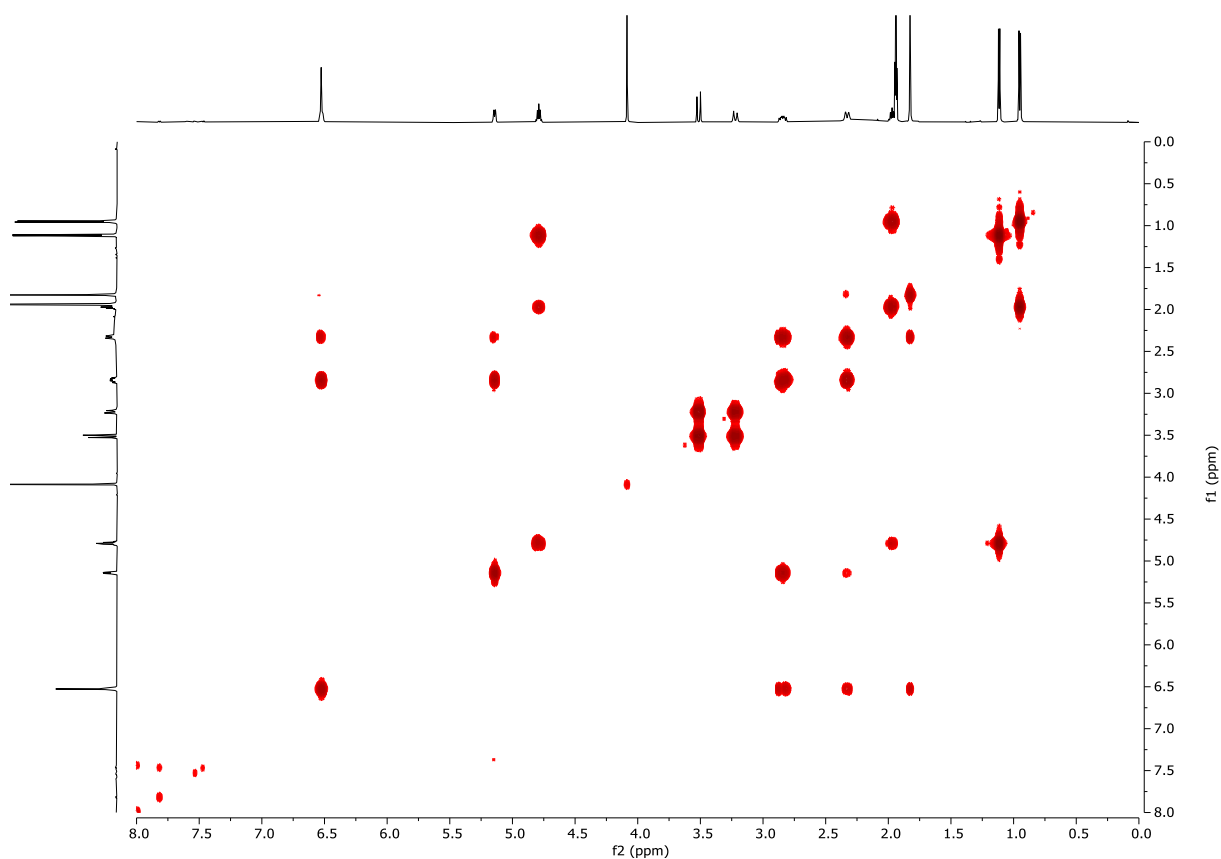


Abbildung 7.205: ^1H - ^1H -COSY (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*R*)-13-Chloracetoxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**244**).

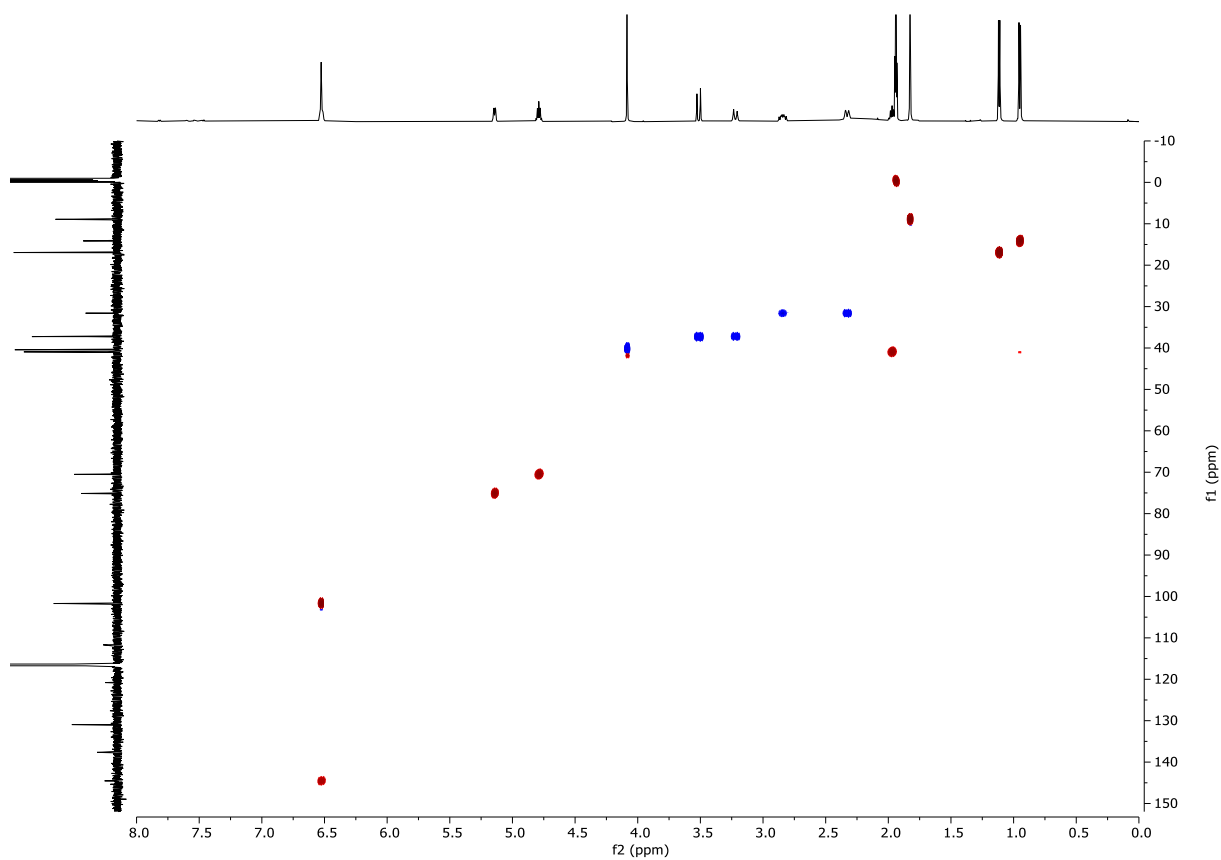


Abbildung 7.206: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*R*)-13-Chloracetoxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**244**).

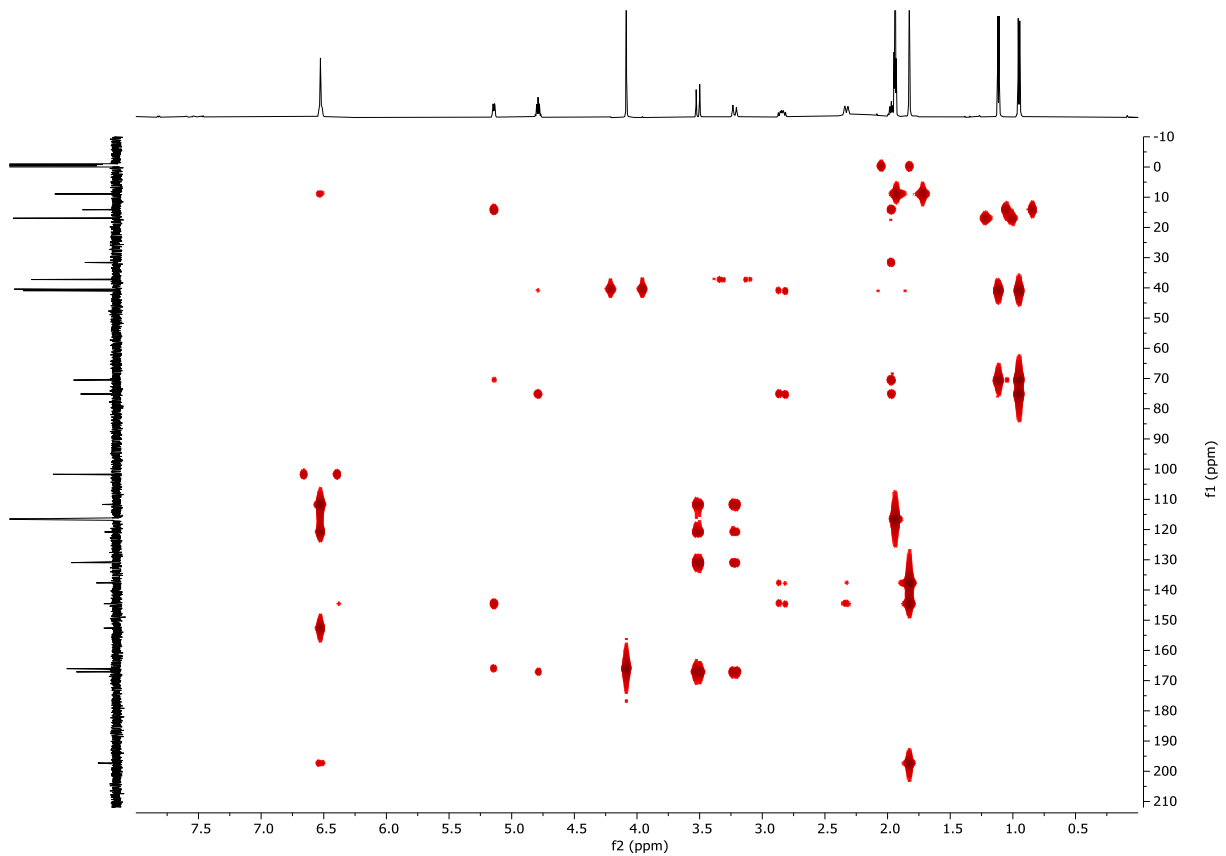


Abbildung 7.207: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*R*)-13-Chloracetoxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**244**).

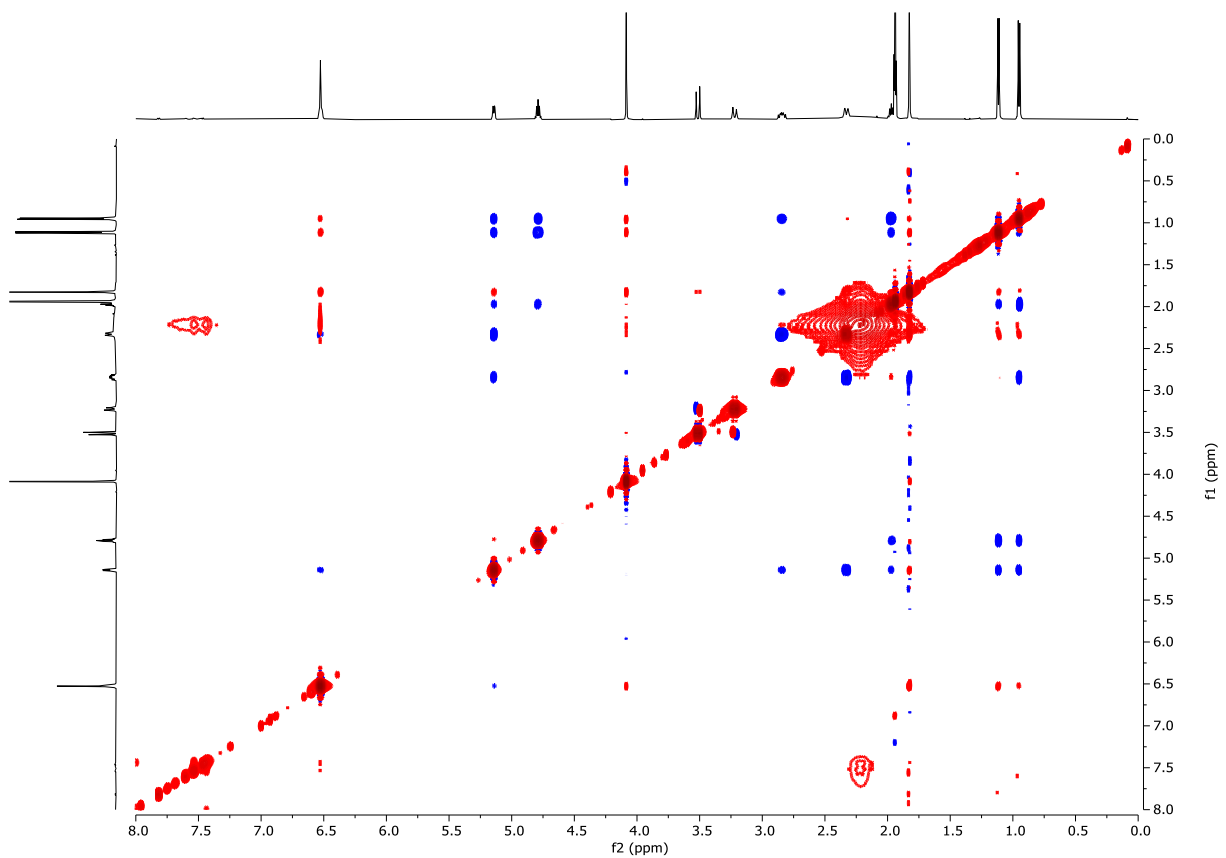


Abbildung 7.208: ^1H - ^1H -NOESY (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*R*,15*R*)-13-Chloracetoxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**244**).

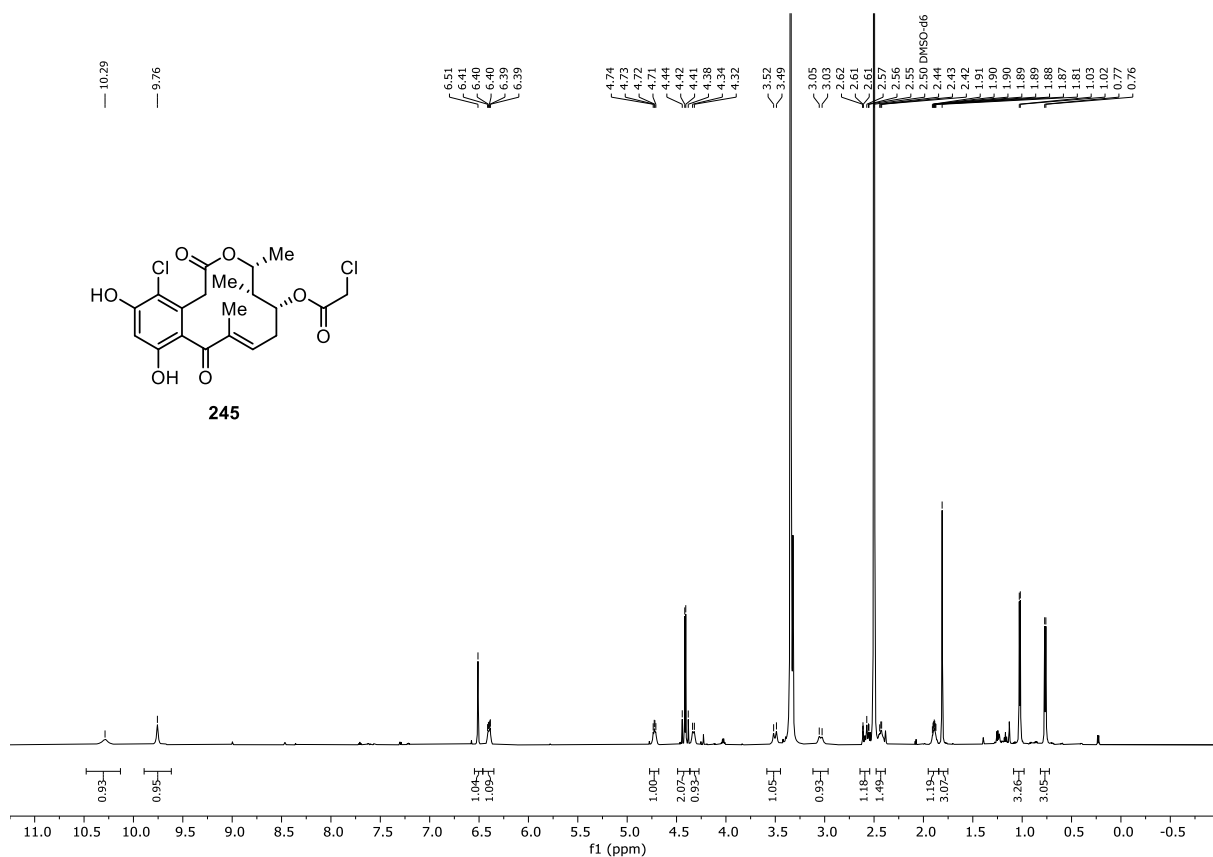


Abbildung 7.197: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13R,14R,15R)-13-Chloracetoxyl-14-deoxyoxacyclododecindion (**245**).

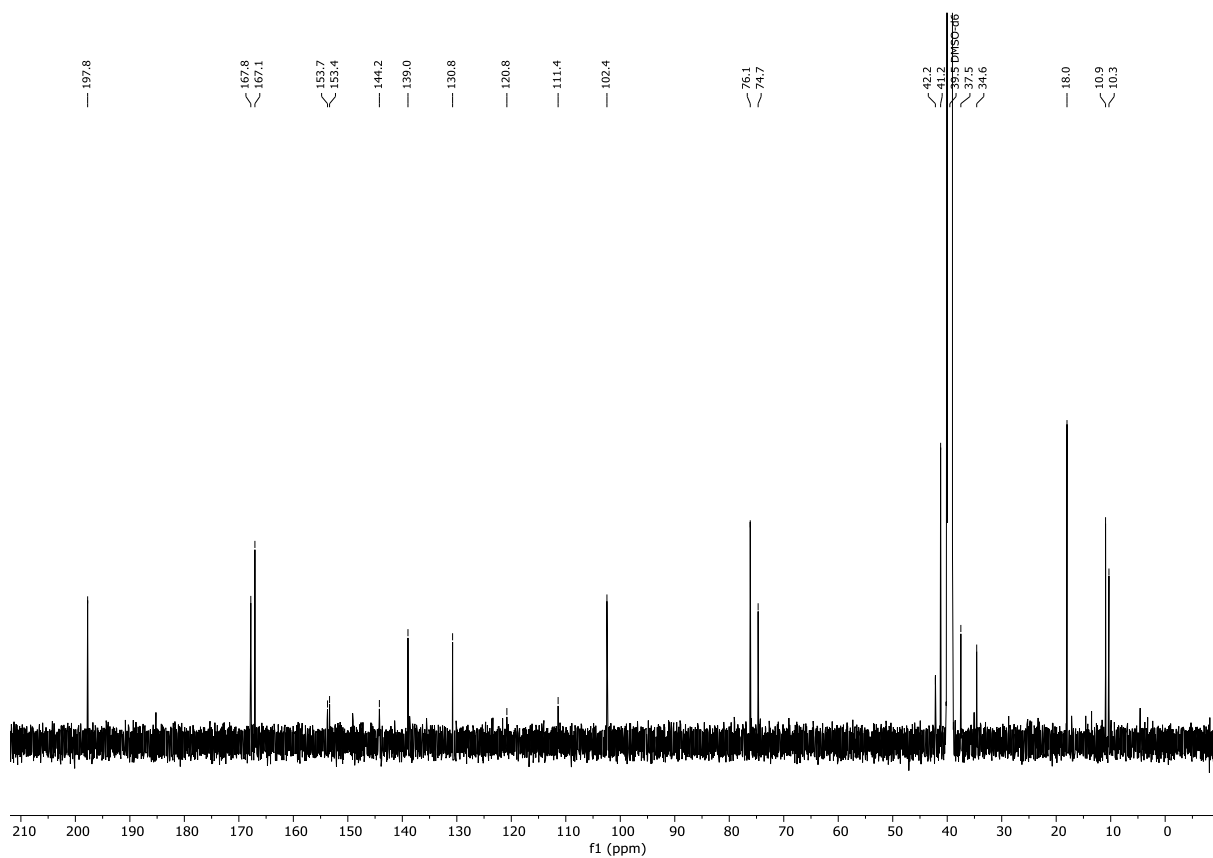


Abbildung 7.198: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz, 296 K) von (13R,14R,15R)-13-Chloracetoxyl-14-deoxyoxacyclododecindion (**245**).

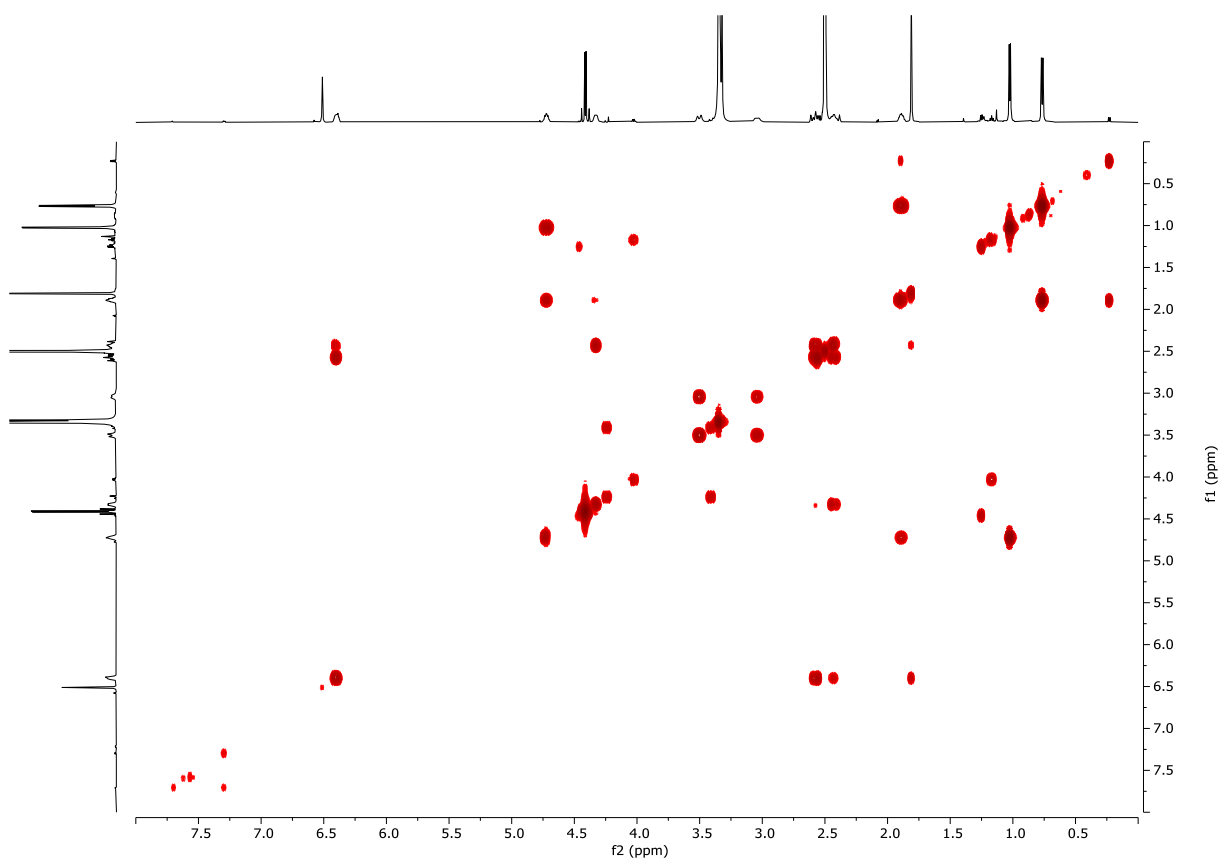


Abbildung 7.199: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*R*)-13-Chloracetatoxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**245**).

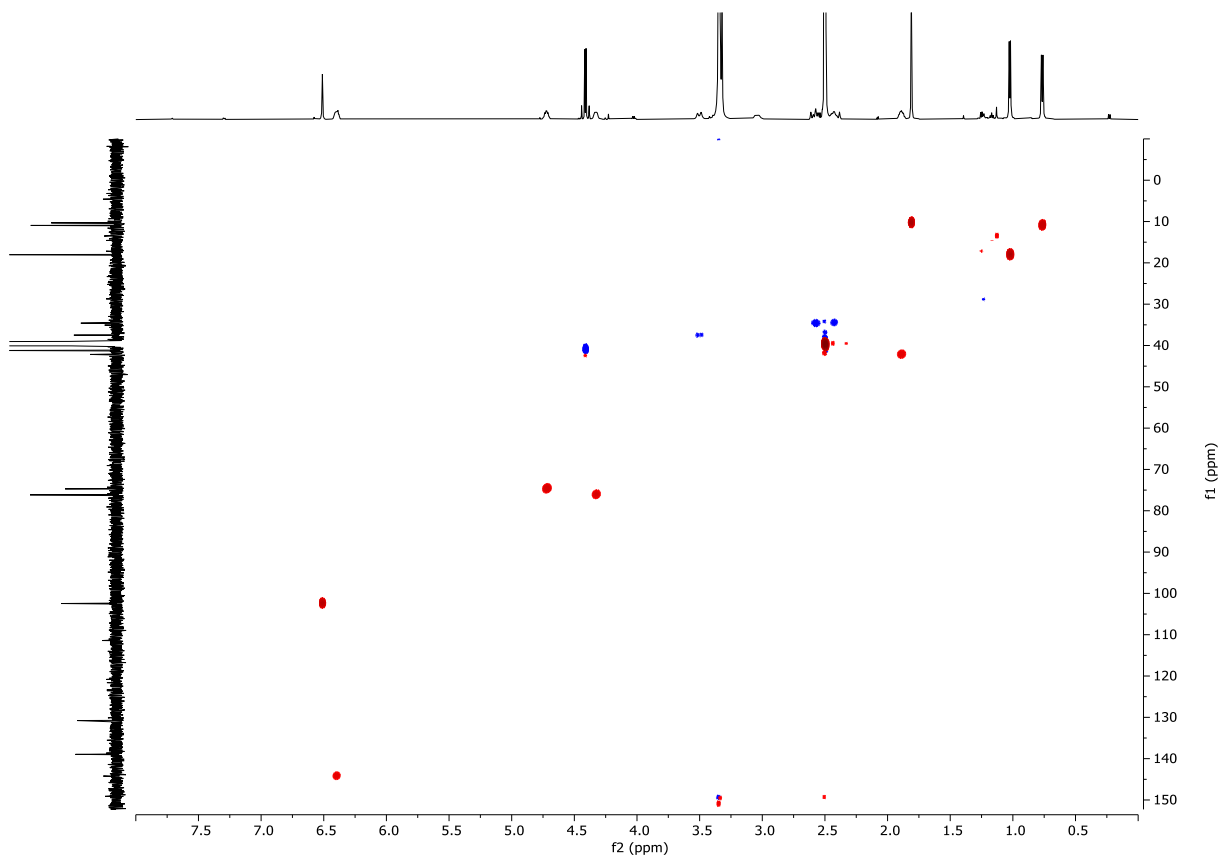


Abbildung 7.200: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*R*)-13-Chloracetatoxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**245**).

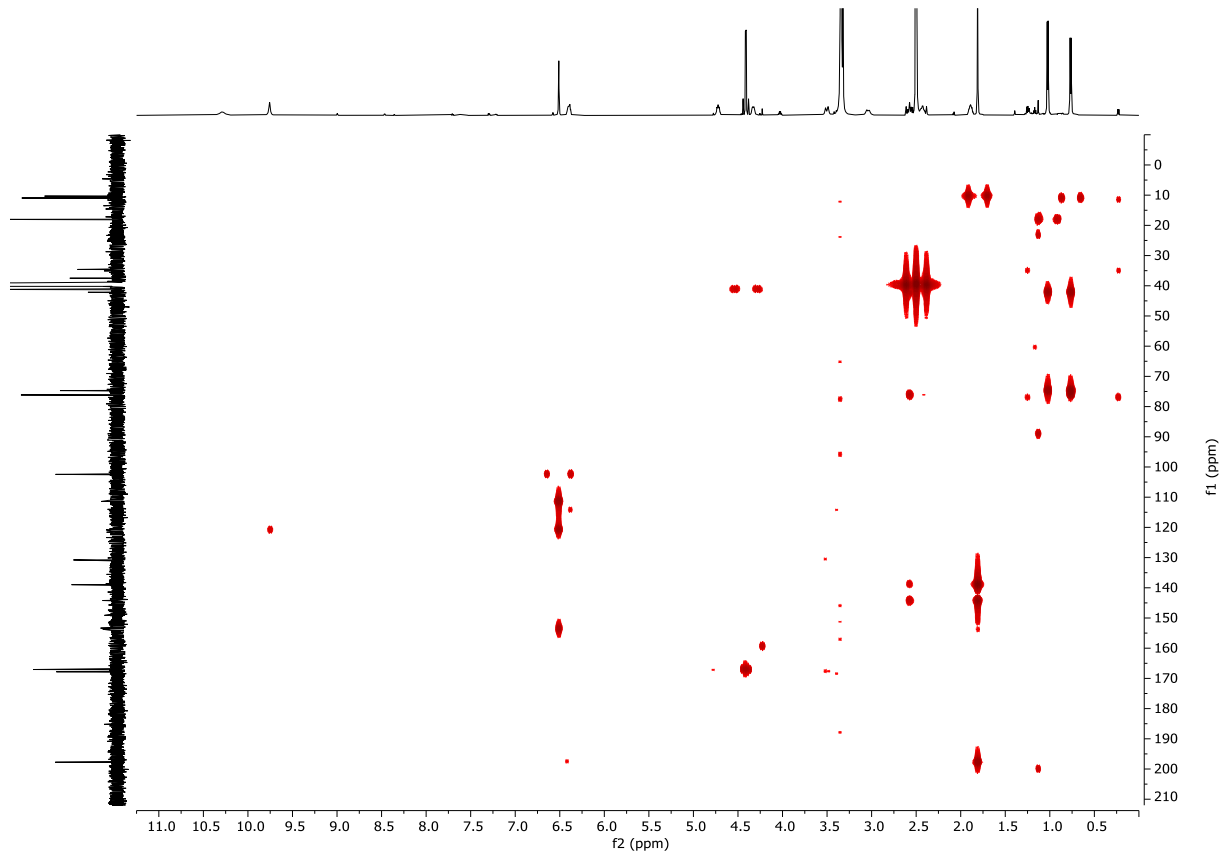


Abbildung 7.201: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*R*)-13-Chloracetatoxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**245**).

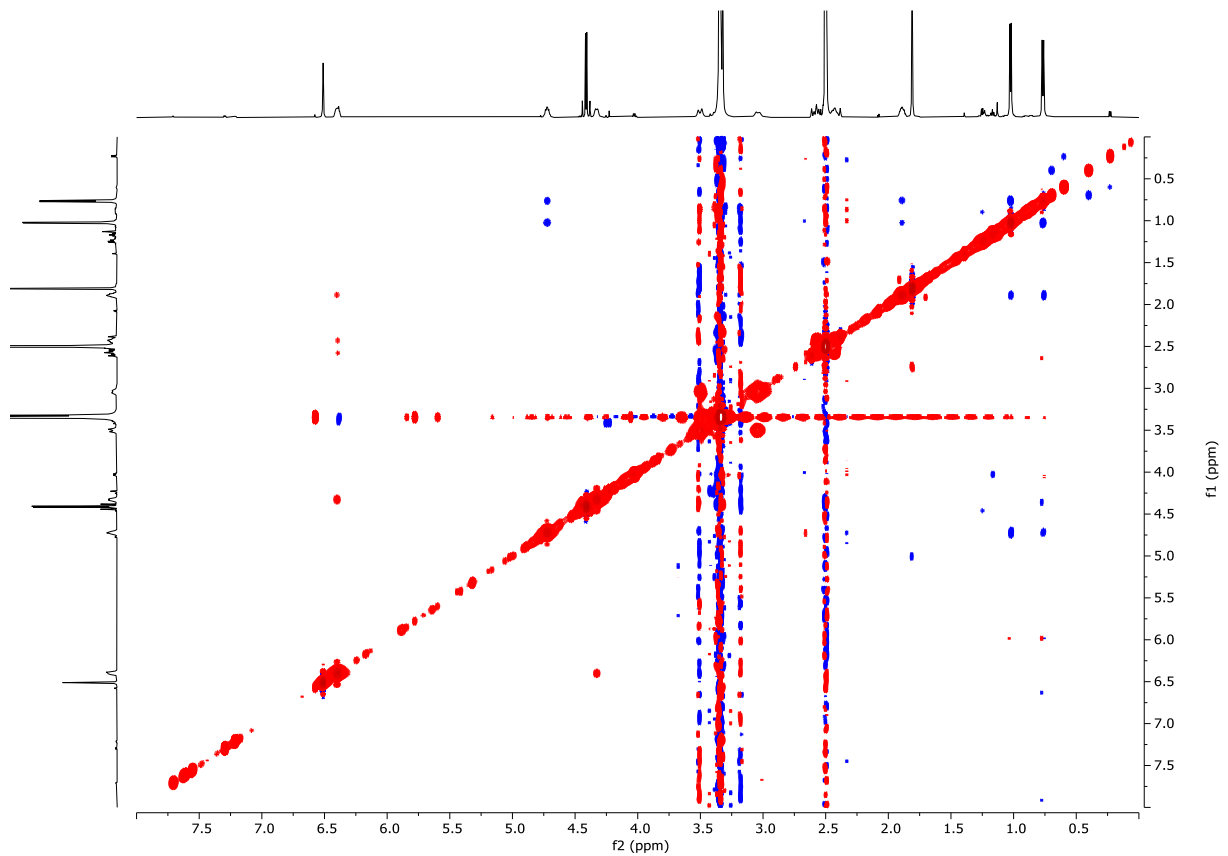


Abbildung 7.202: ^1H - ^1H -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*R*,15*R*)-13-Chloracetatoxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**245**).

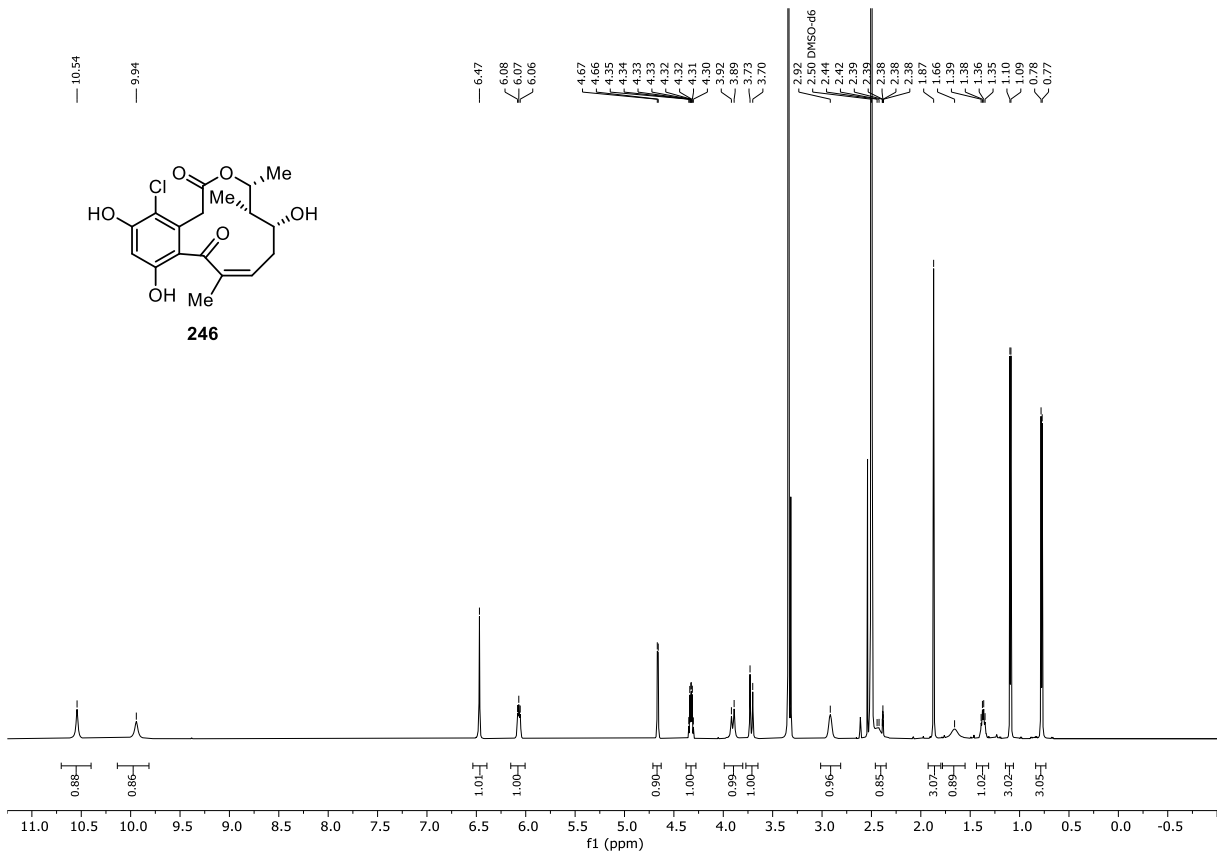


Abbildung 7.209: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) des Z-Isomers von (13*R*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**246**).

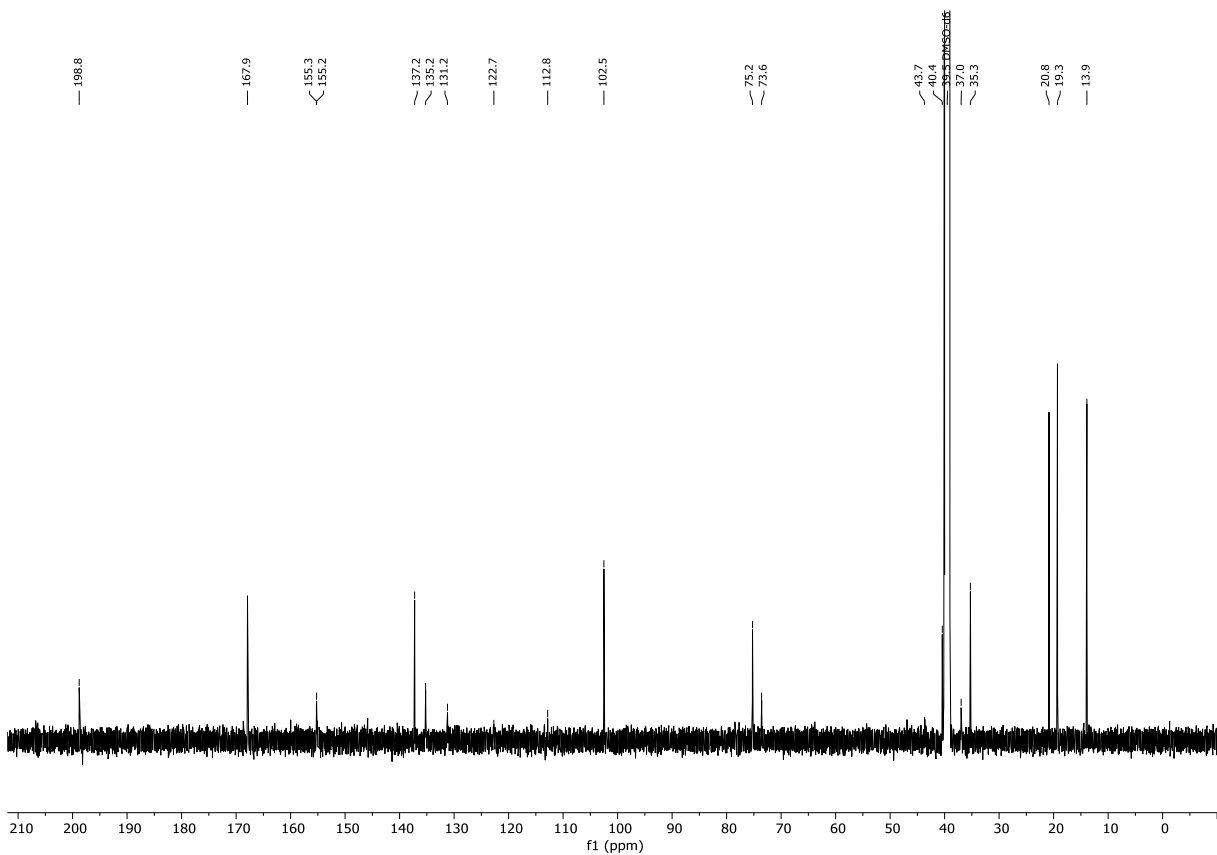


Abbildung 7.210: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz, 296 K) des Z-Isomers von (13*R*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**246**).

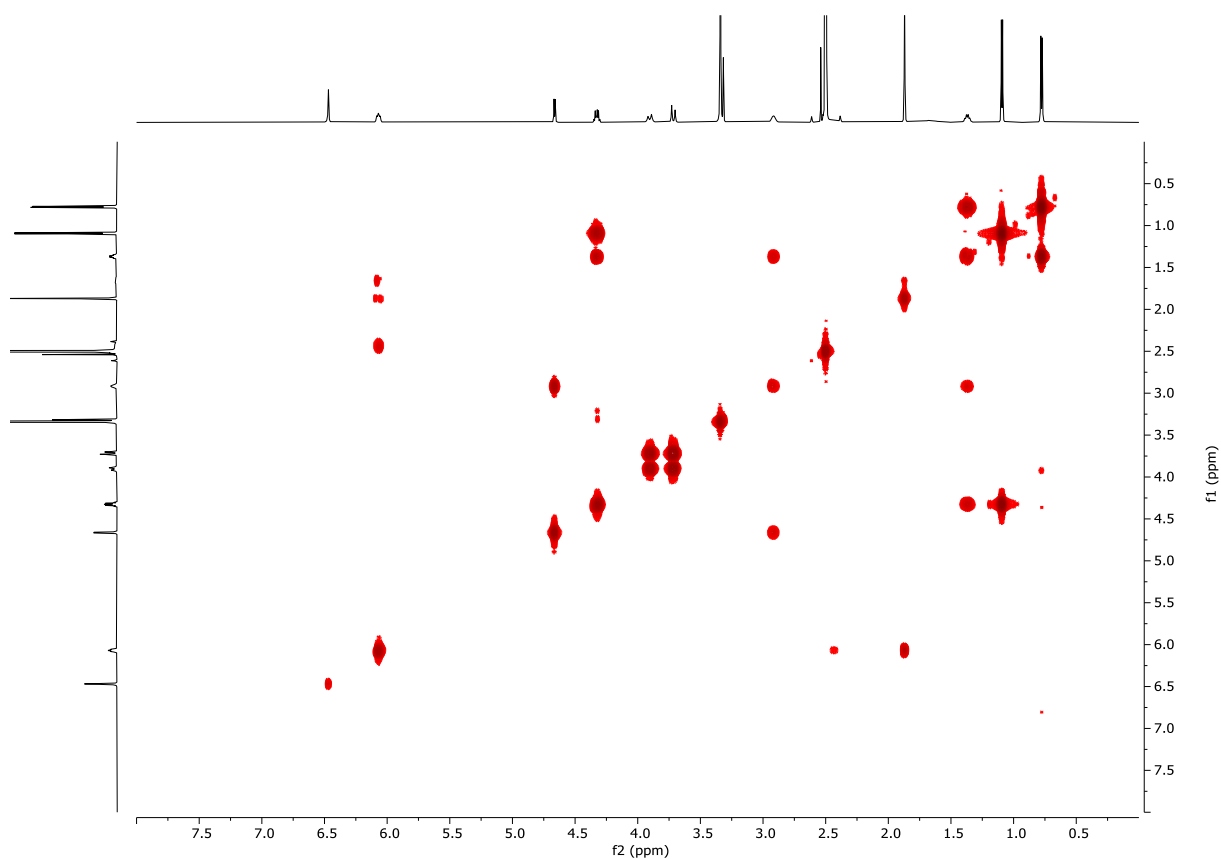


Abbildung 7.211: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) des Z-Isomers von (13R,14S,15R)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**246**).

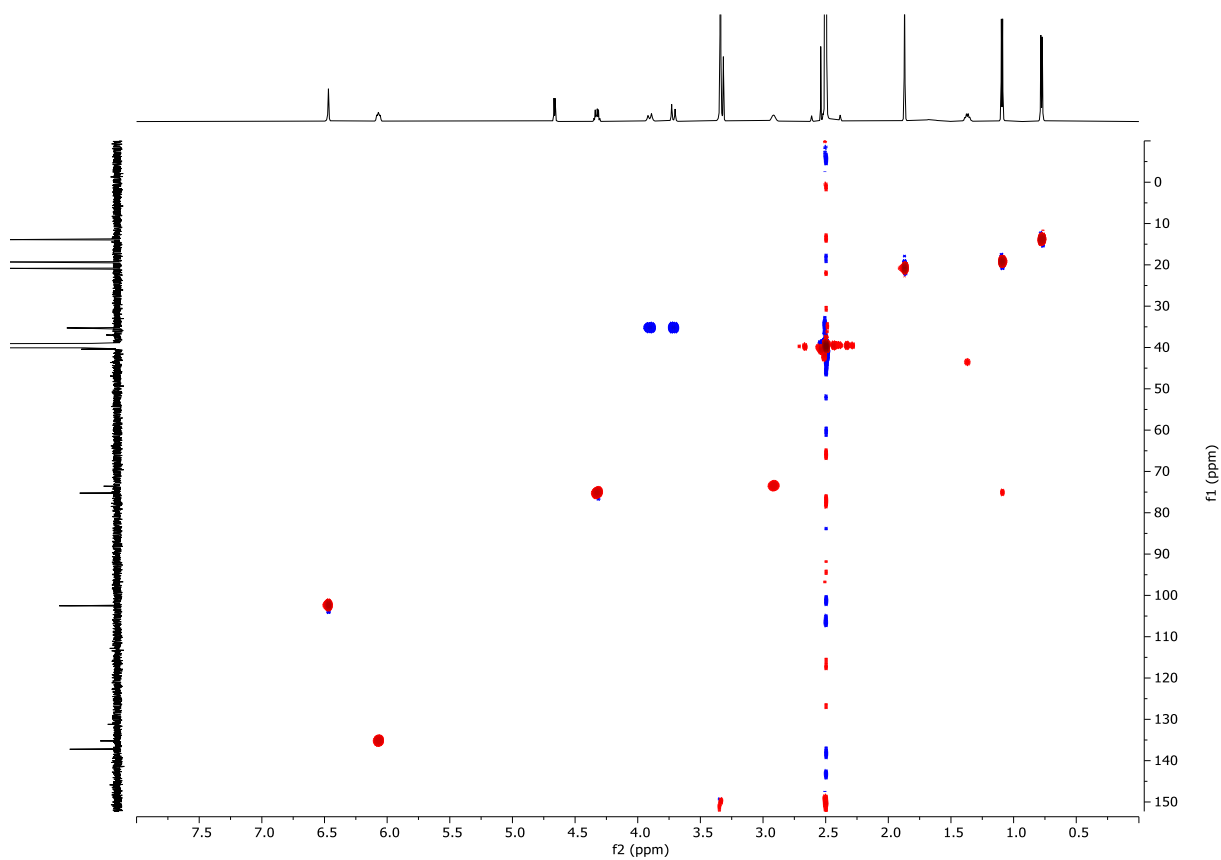


Abbildung 7.212: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) des Z-Isomers von (13R,14S,15R)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**246**).

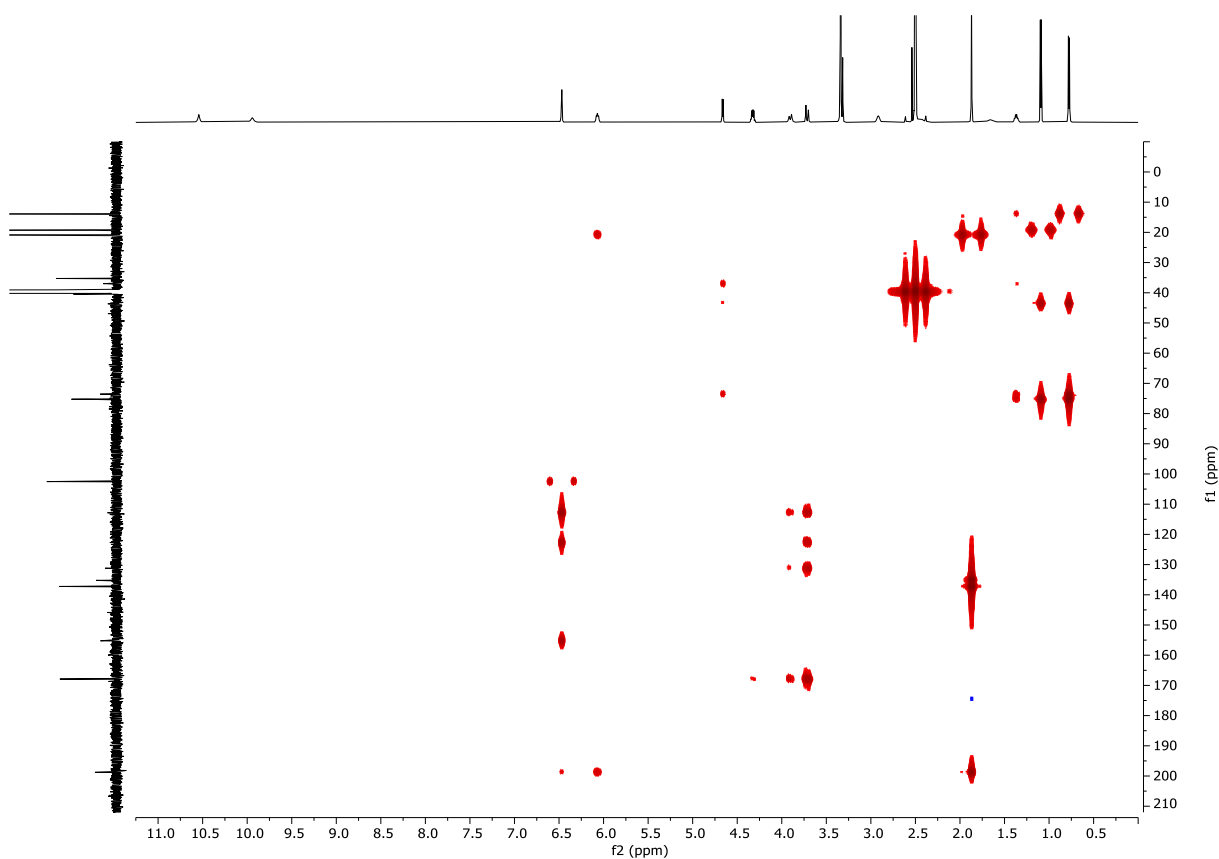


Abbildung 7.213: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) des Z-Isomers von (13R,14S,15R)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**246**).

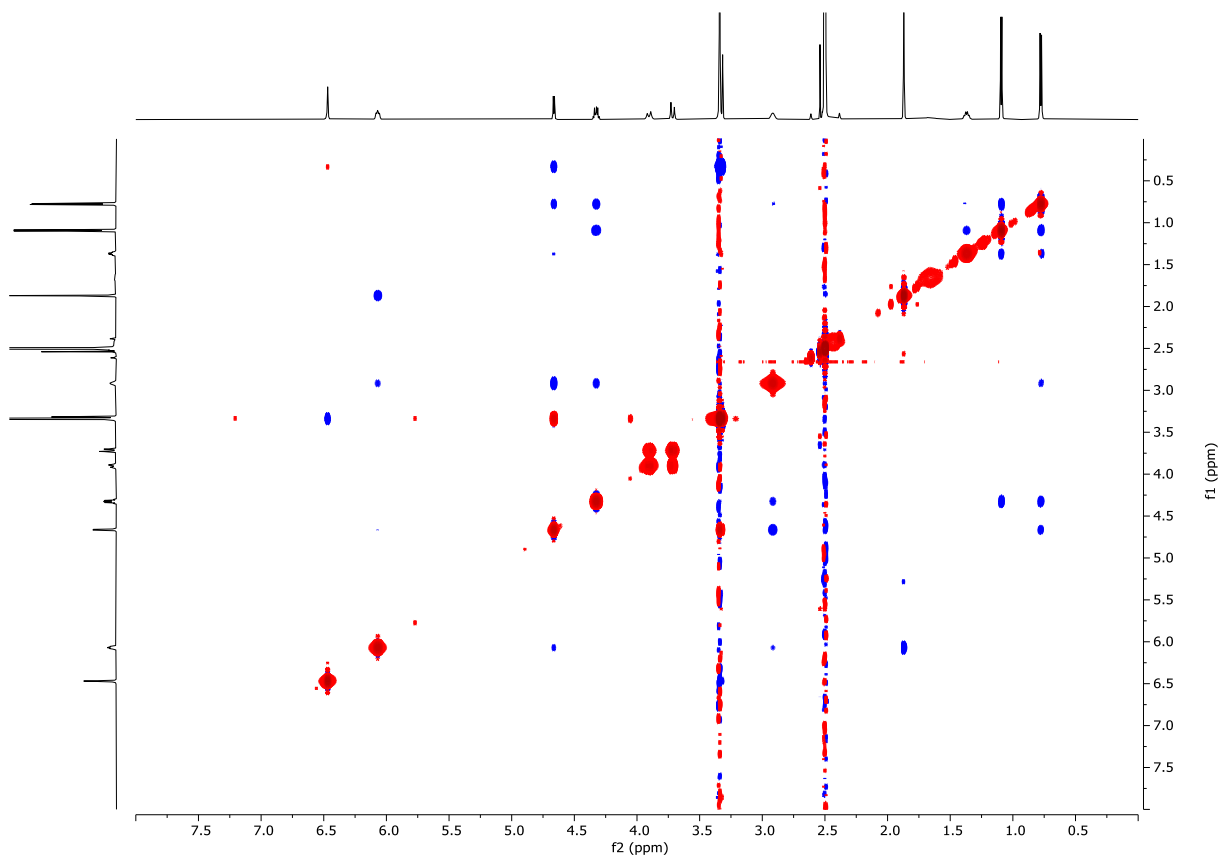


Abbildung 7.214: ^1H - ^1H -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) des Z-Isomers von (13R,14S,15R)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**246**).

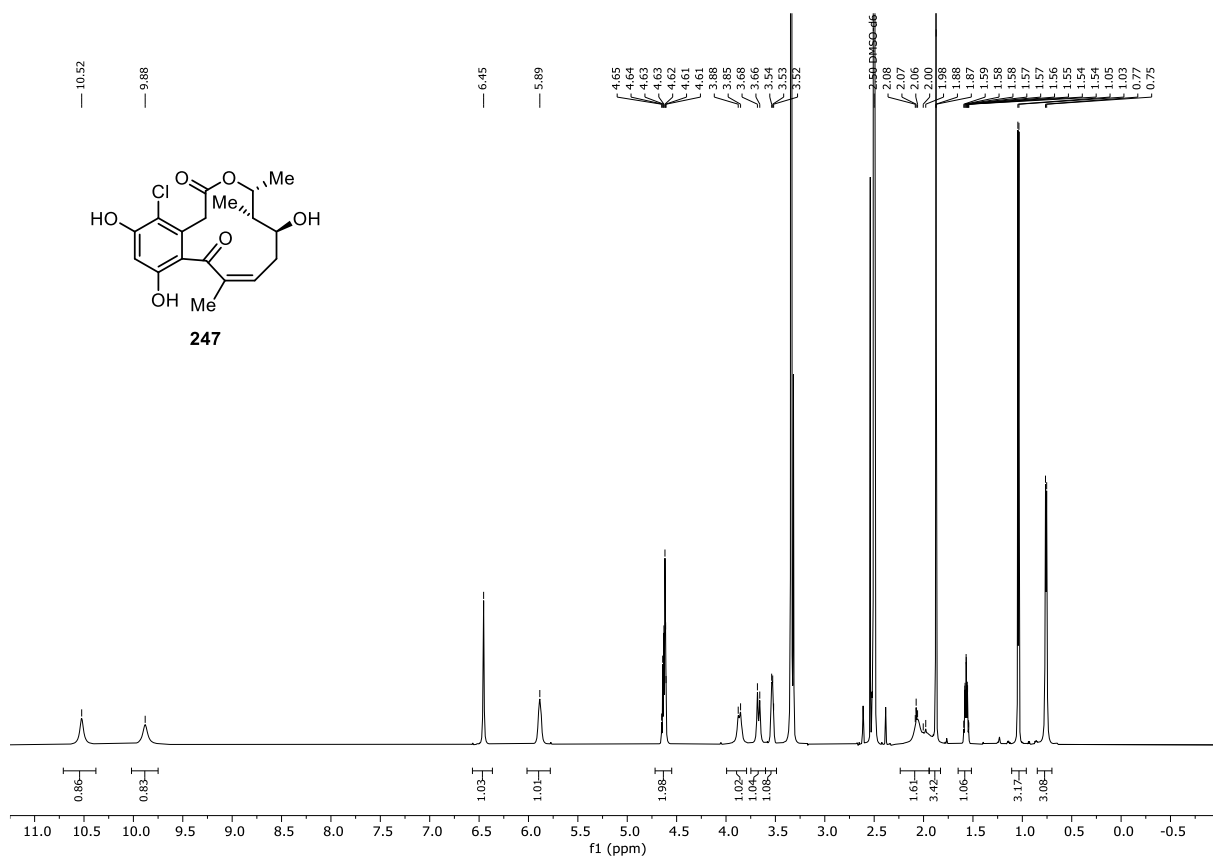


Abbildung 7.215: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) des Z-Isomers von (13S,14S,15R)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**247**).

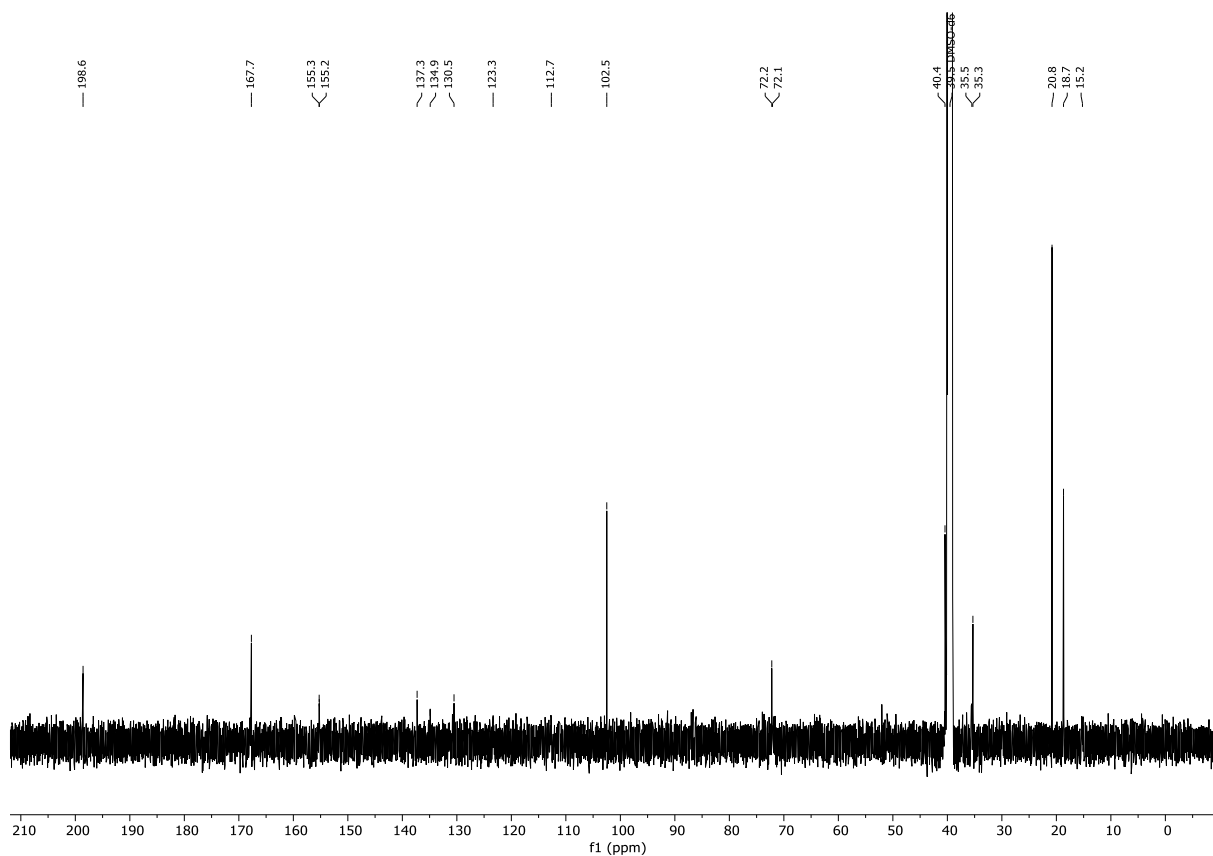


Abbildung 7.216: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz, 296 K) des Z-Isomers von (13S,14S,15R)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**247**).

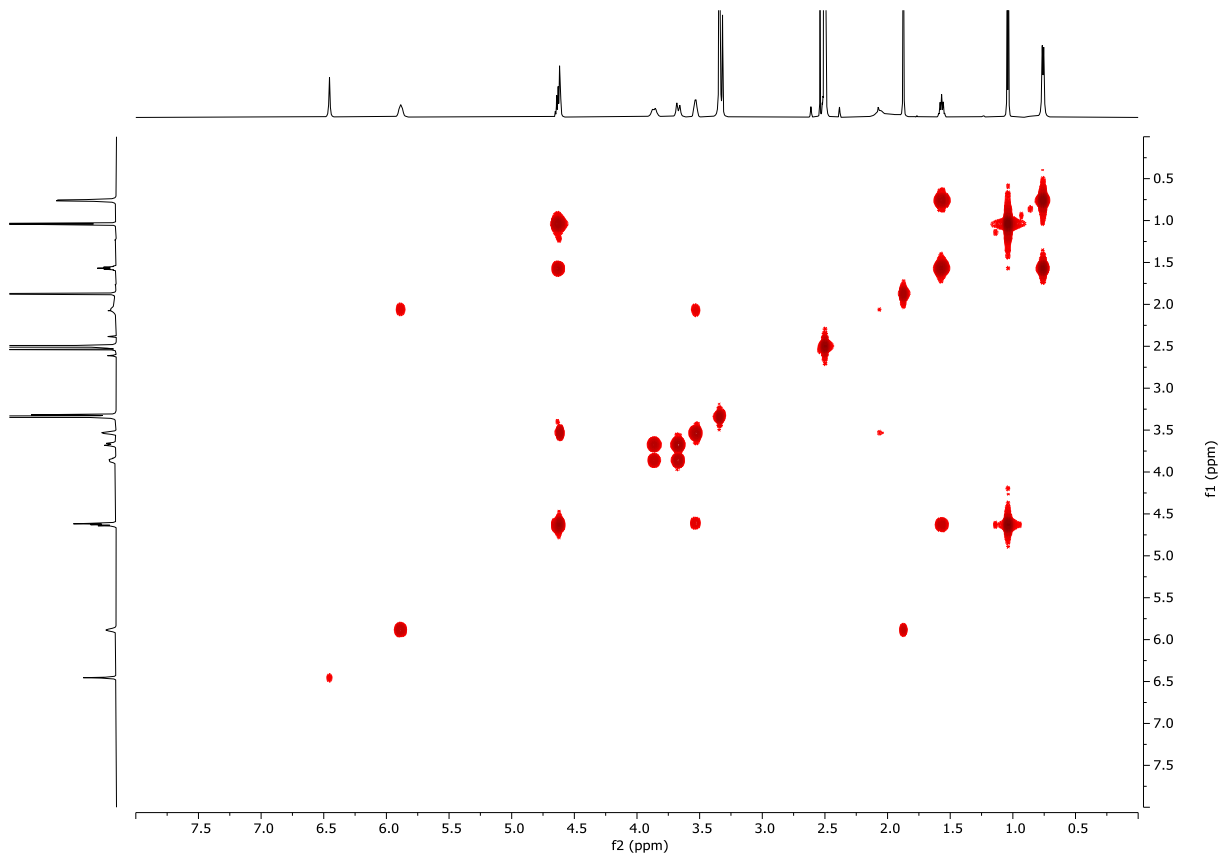


Abbildung 7.217: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) des Z-Isomers von (13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**247**).

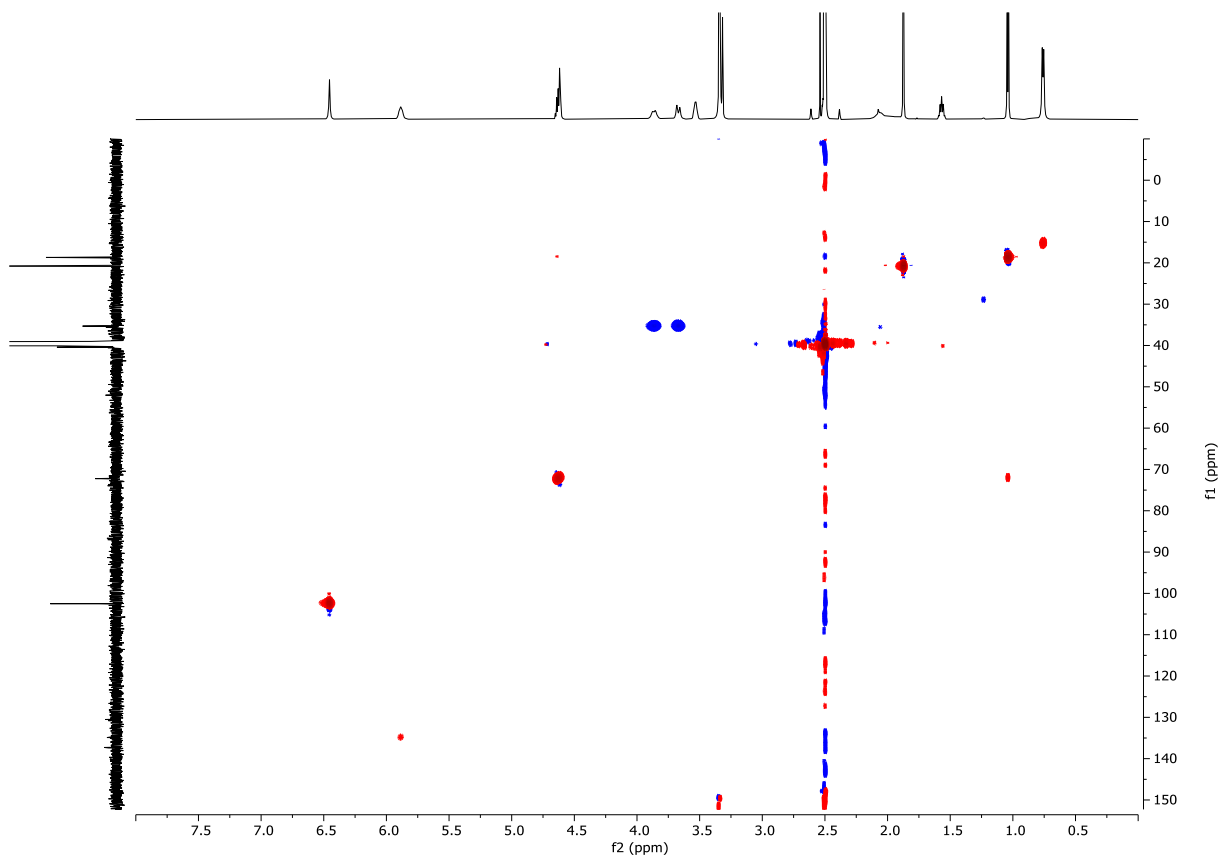


Abbildung 7.218: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) des Z-Isomers von (13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**247**).

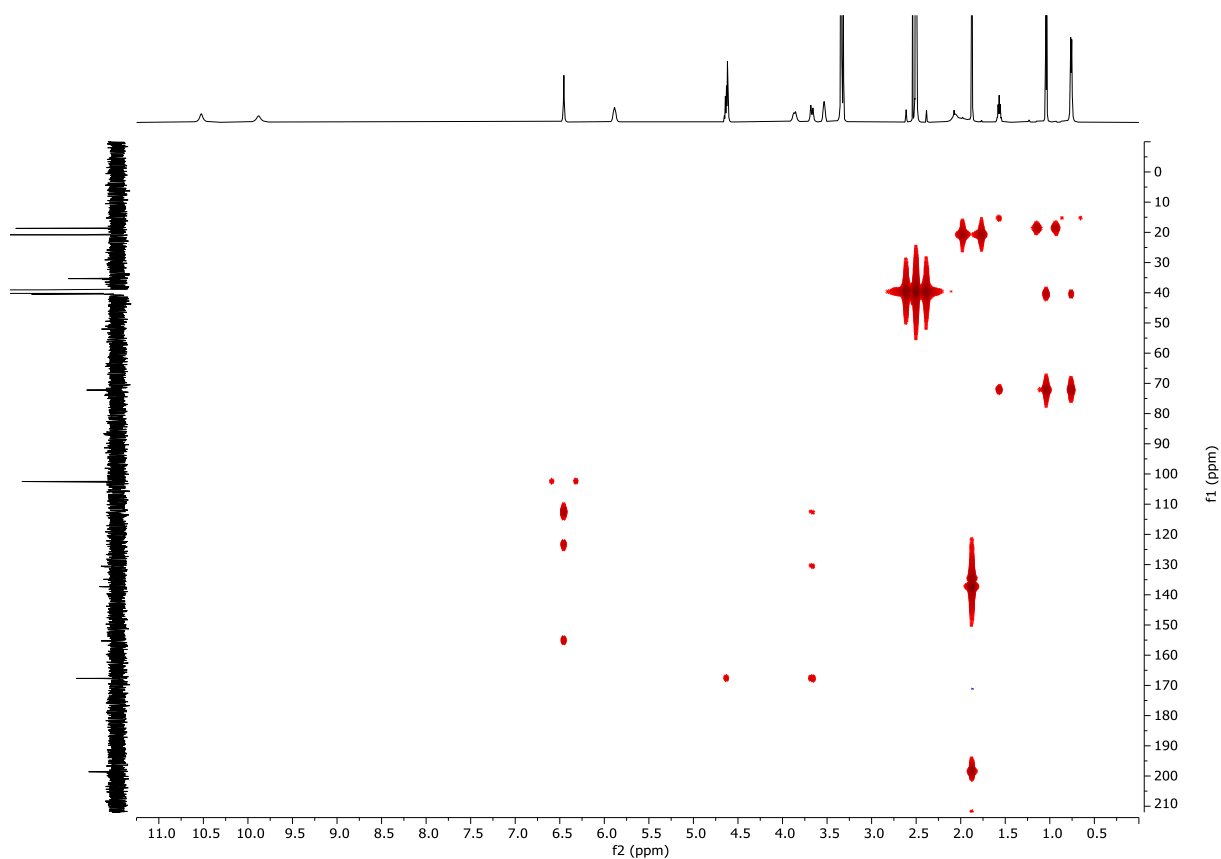


Abbildung 7.219: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) des Z-Isomers von (13S,14S,15R)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**247**).

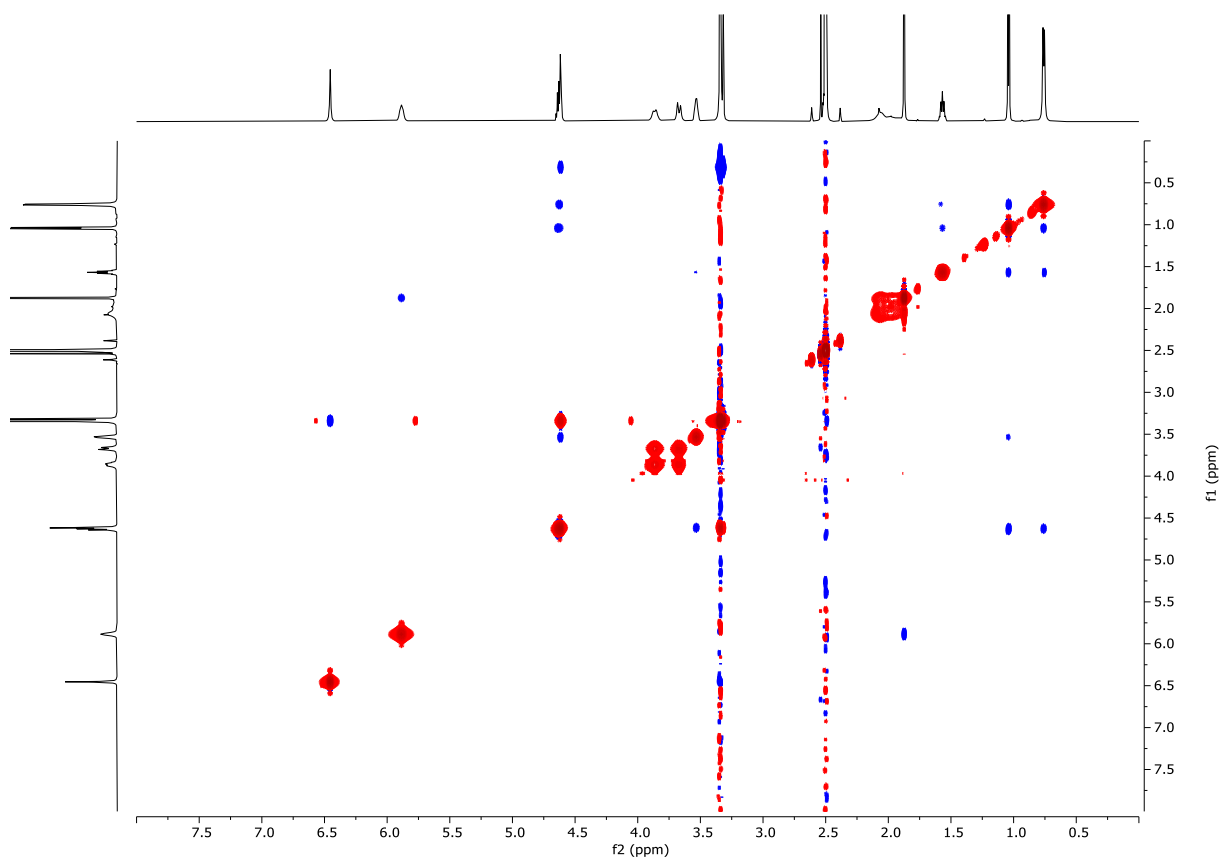
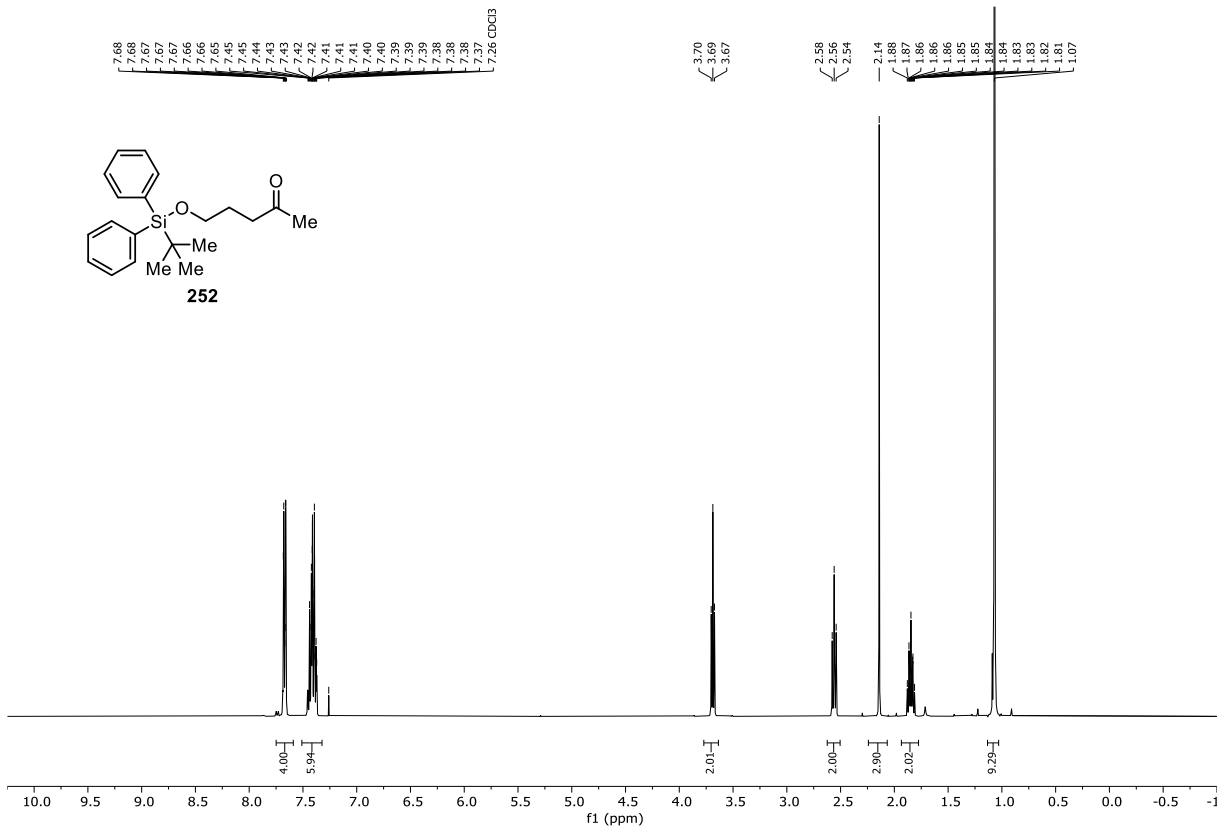
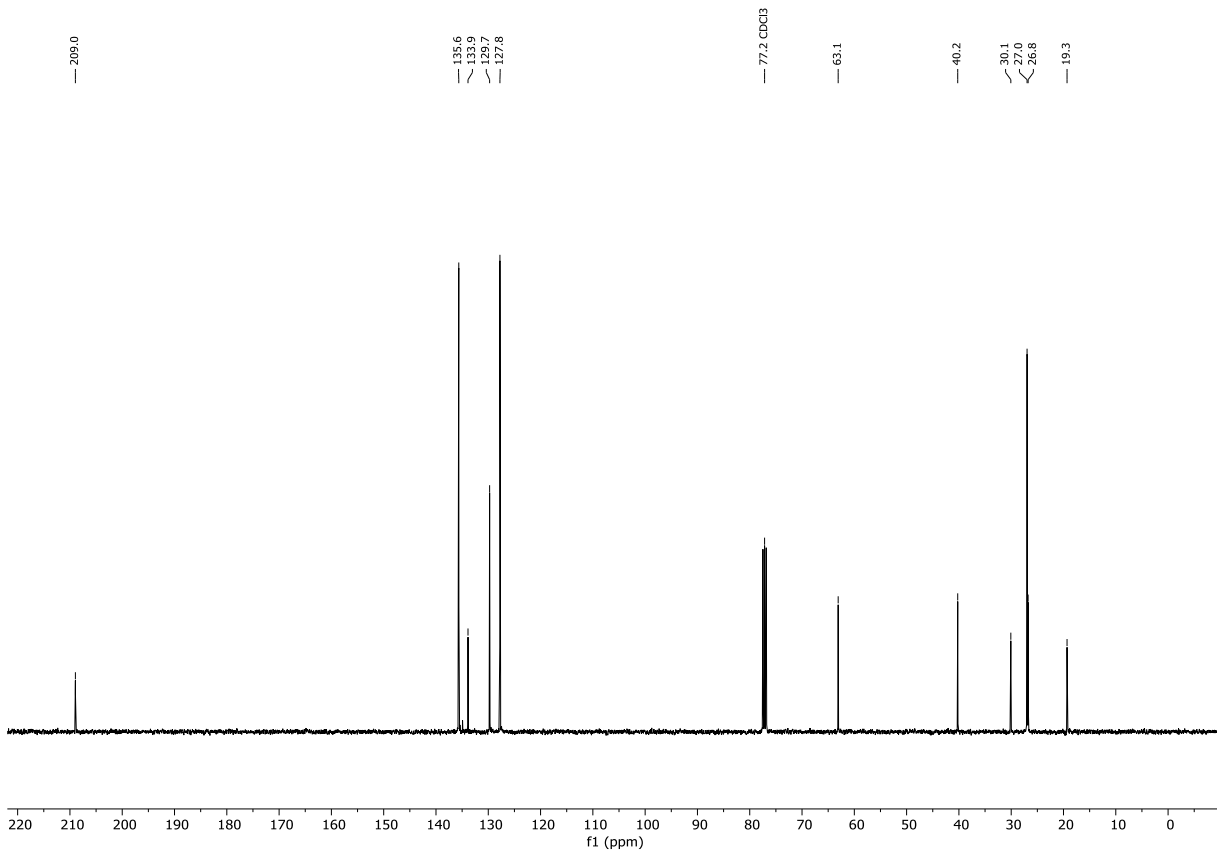
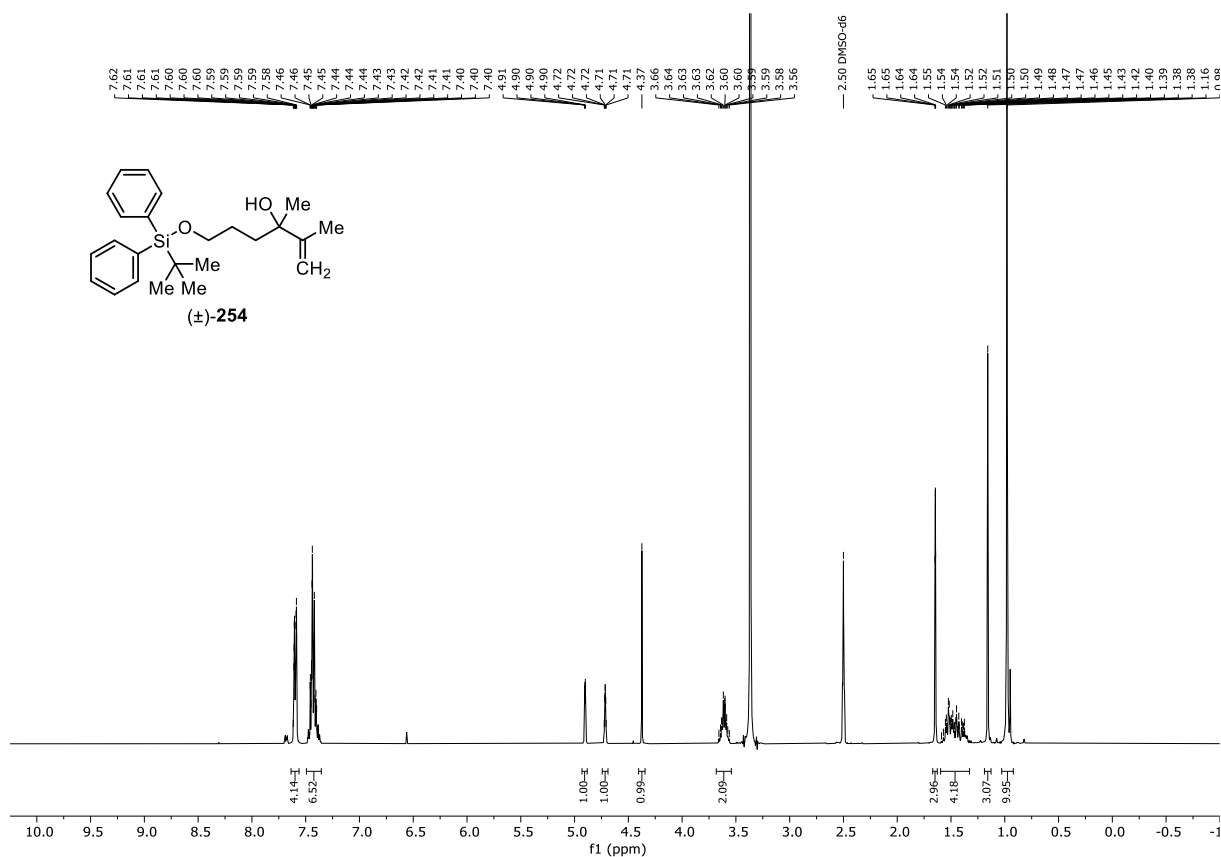


Abbildung 7.220: ^1H - ^1H -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) des Z-Isomers von (13S,14S,15R)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**247**).

7.1.8 NMR-Spektren zu Kapitel 3.2.1

Abbildung 7.221: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von 5-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)pentan-2-on (**252**).Abbildung 7.222: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl₃-d₁, 101 MHz, 296 K) von 5-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)pentan-2-on (**252**).



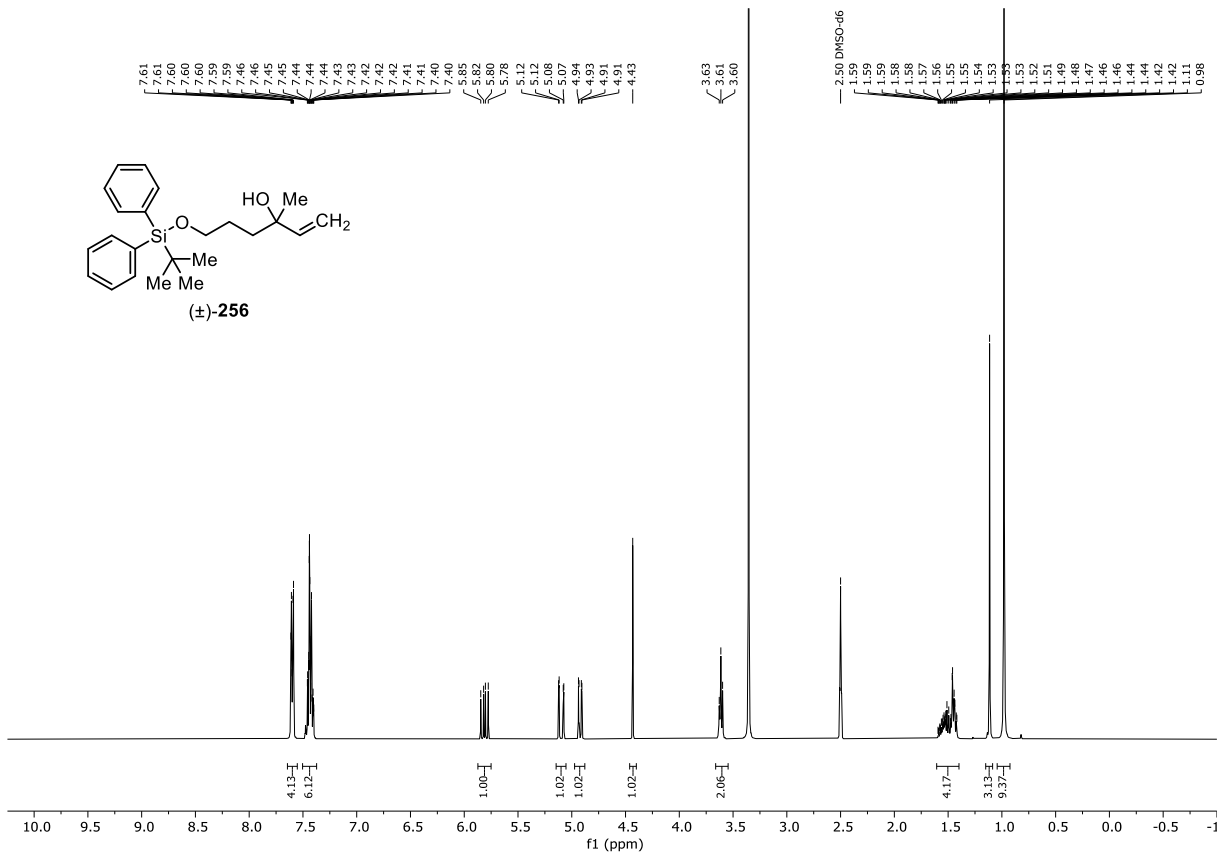


Abbildung 7.225: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, 296 K) von (\pm) -6-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylhex-1-en-3-ol (**256**).

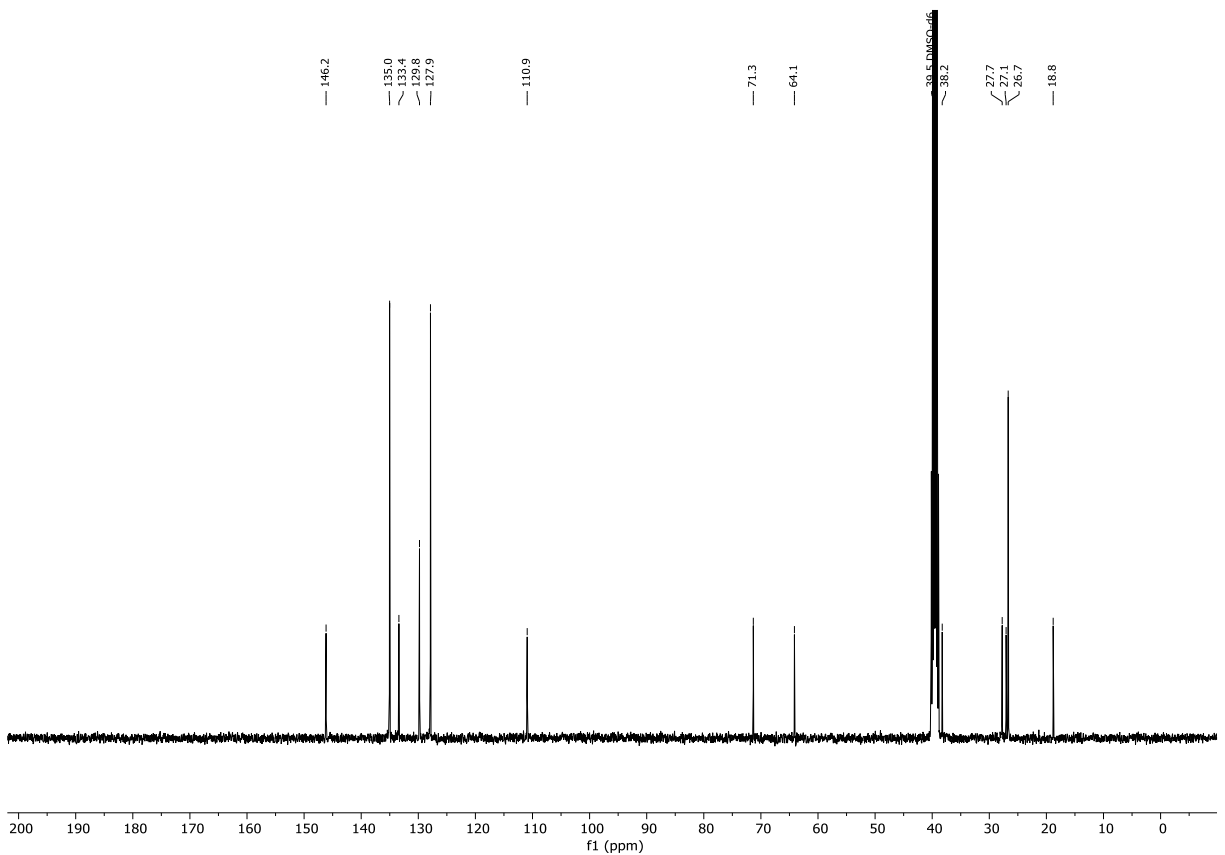


Abbildung 7.226: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz, 296 K) von (\pm) -6-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylhex-1-en-3-ol (**256**).

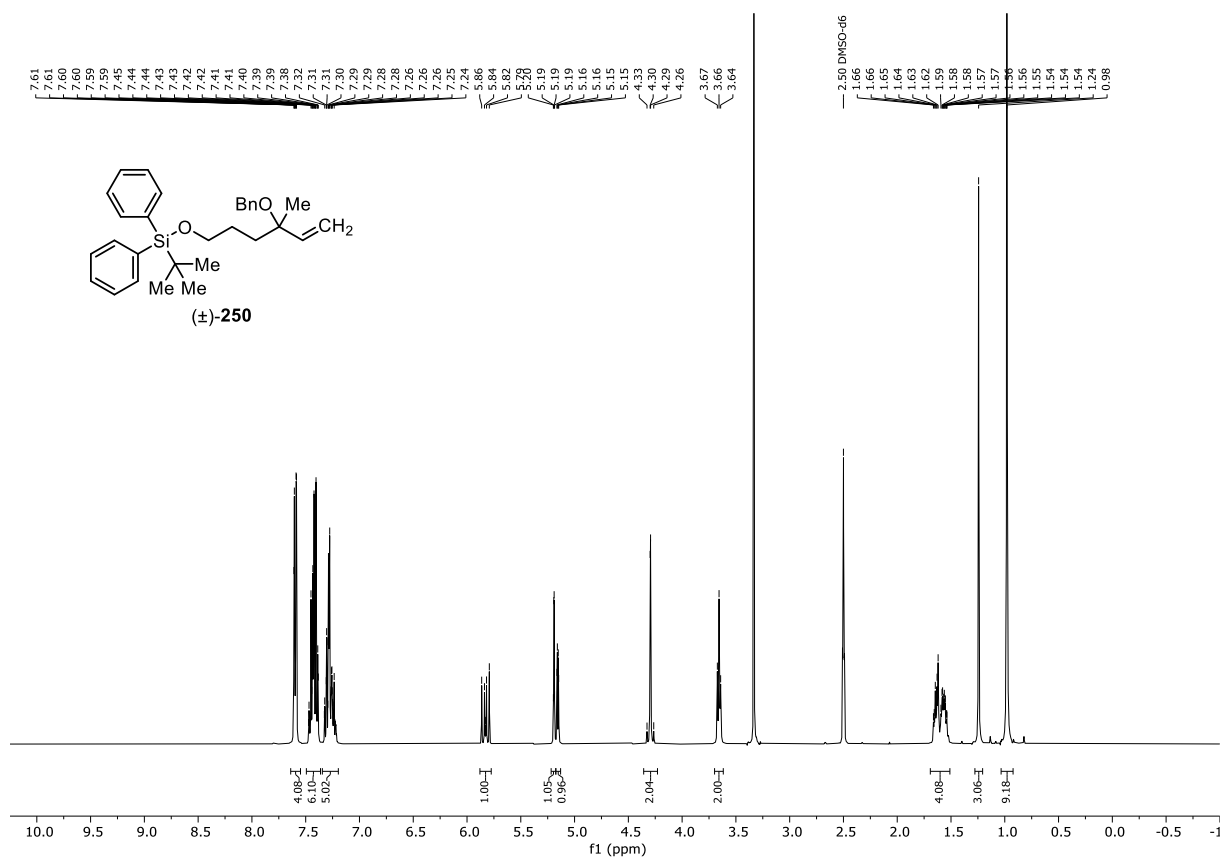


Abbildung 7.227: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, 296 K) von (±)-((4-(Benzyloxy)-4-methylhex-5-en-1-yl)oxy)(*tert*-butyl)diphenylsilan (**250**).

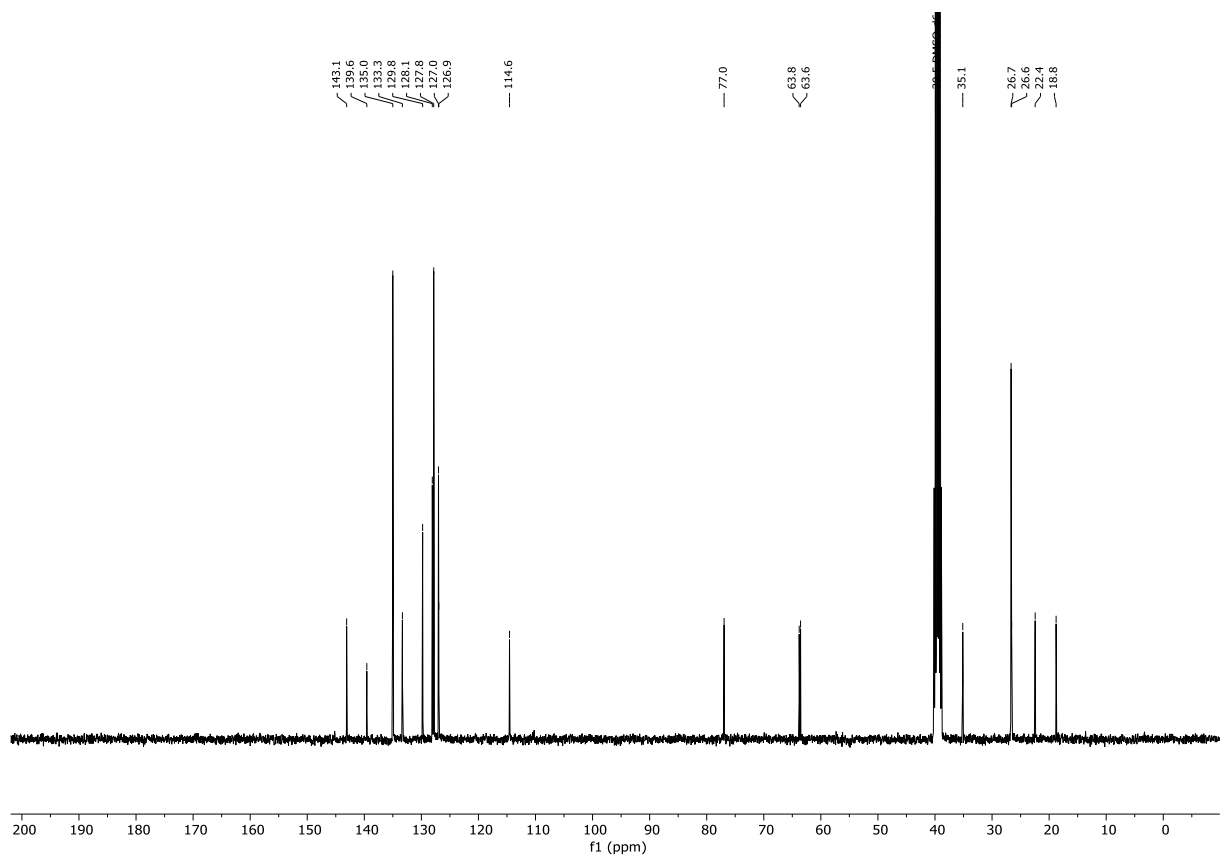


Abbildung 7.228: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz, 296 K) von (±)-((4-(Benzyloxy)-4-methylhex-5-en-1-yl)oxy)(*tert*-butyl)diphenylsilan (**250**).

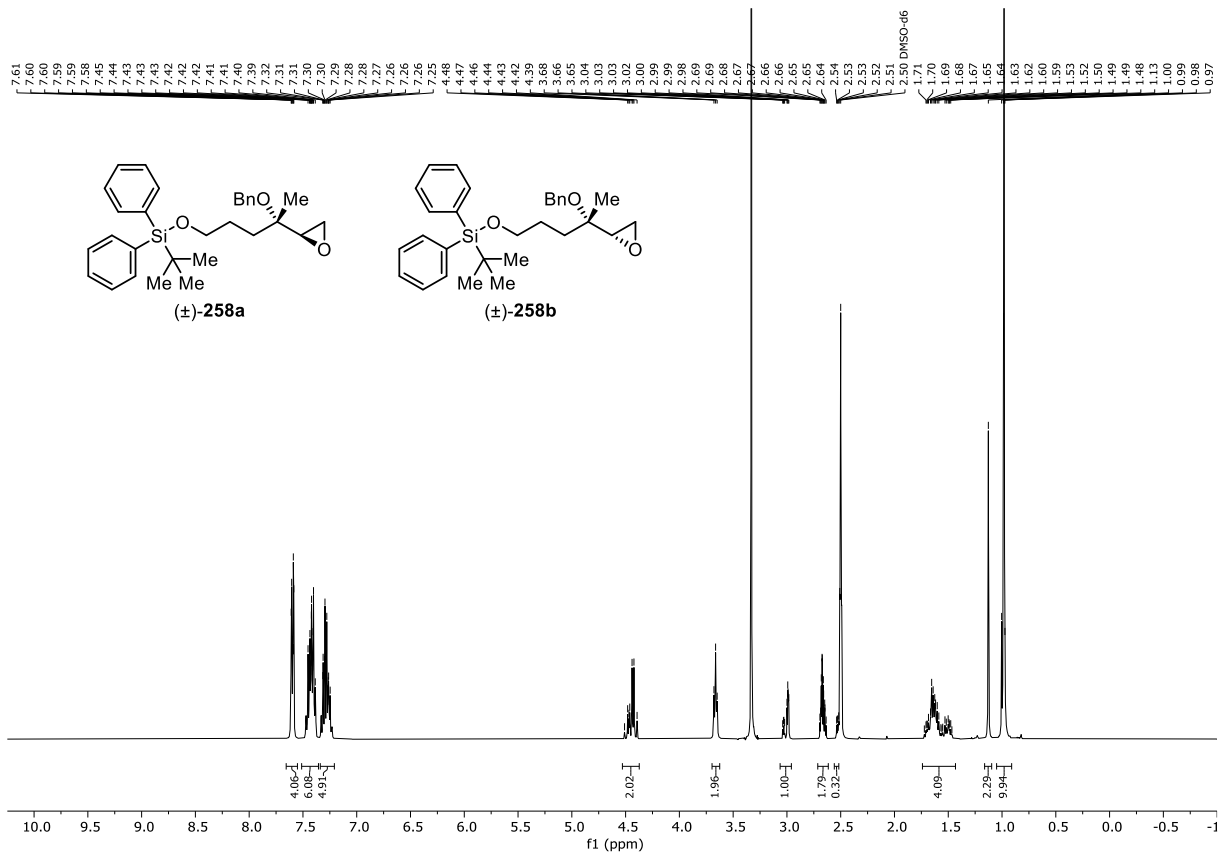


Abbildung 7.229: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz, 296 K) von (\pm) -((4-(Benzyloxy)-4-(oxiran-2-yl)pentyl)oxy)(*tert*-butyl)diphenylsilan (**258a** & **258b**).

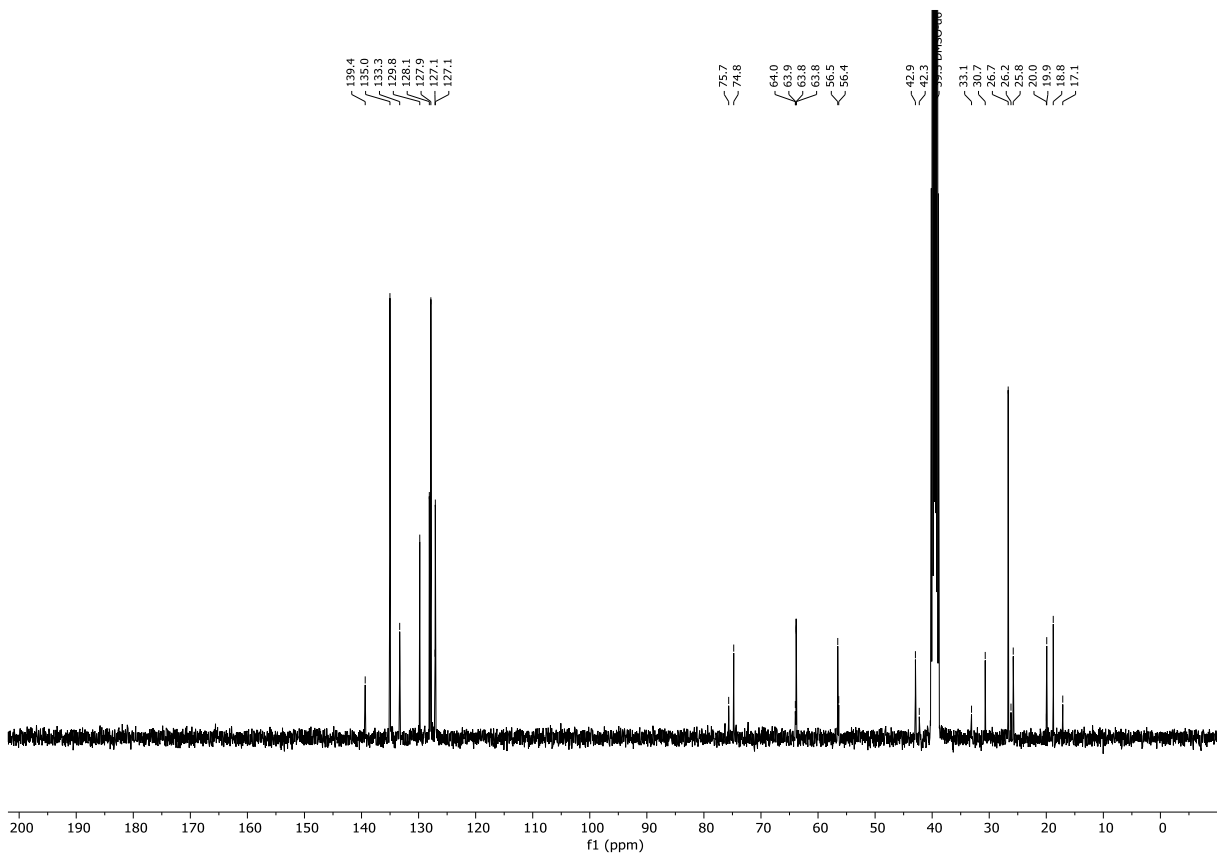


Abbildung 7.230: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO-d_6 , 101 MHz, 296 K) von (\pm) -((4-(Benzyloxy)-4-(oxiran-2-yl)pentyl)oxy)(*tert*-butyl)diphenylsilan (**258a** & **258b**).

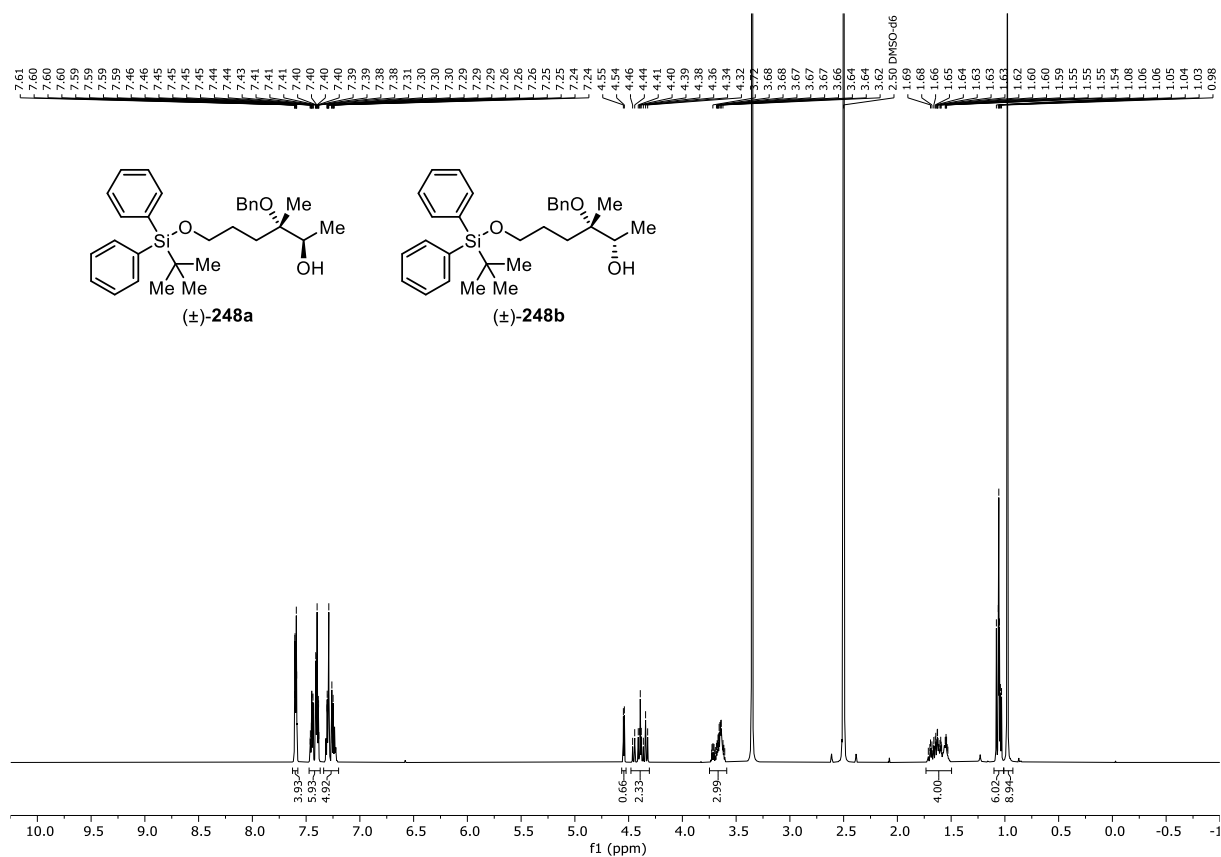


Abbildung 7.231: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm) -3-(Benzyloxy)-6-(*tert*-butyldiphenylsilyl(oxy))-3-methylhexan-2-ol (**248a** & **248b**).

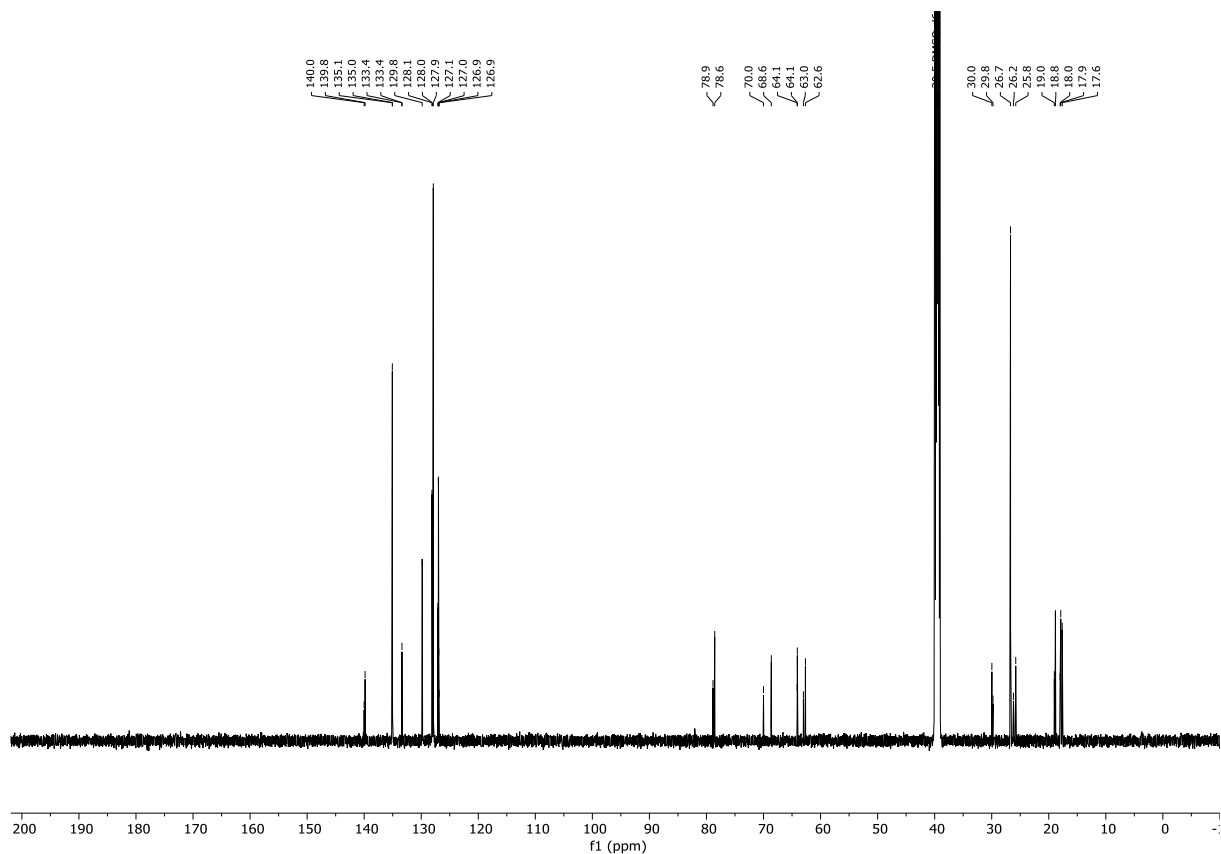
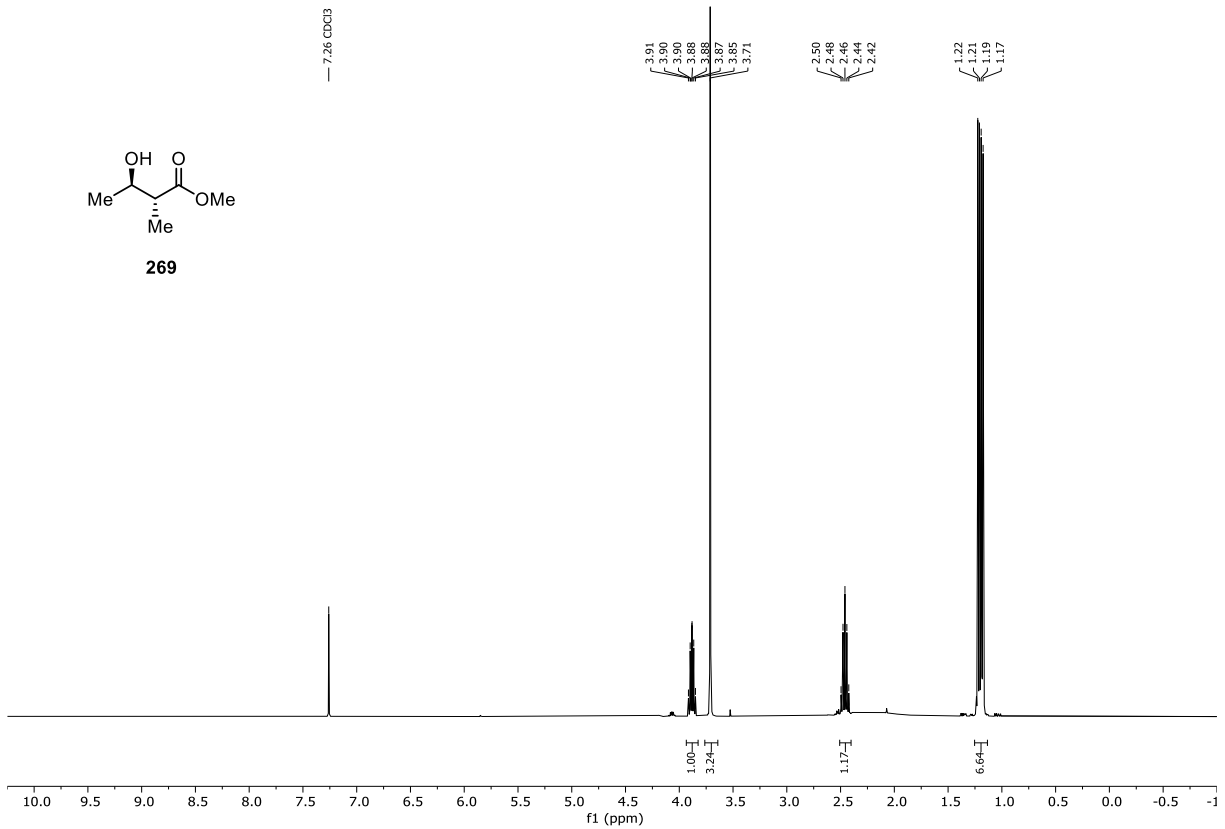
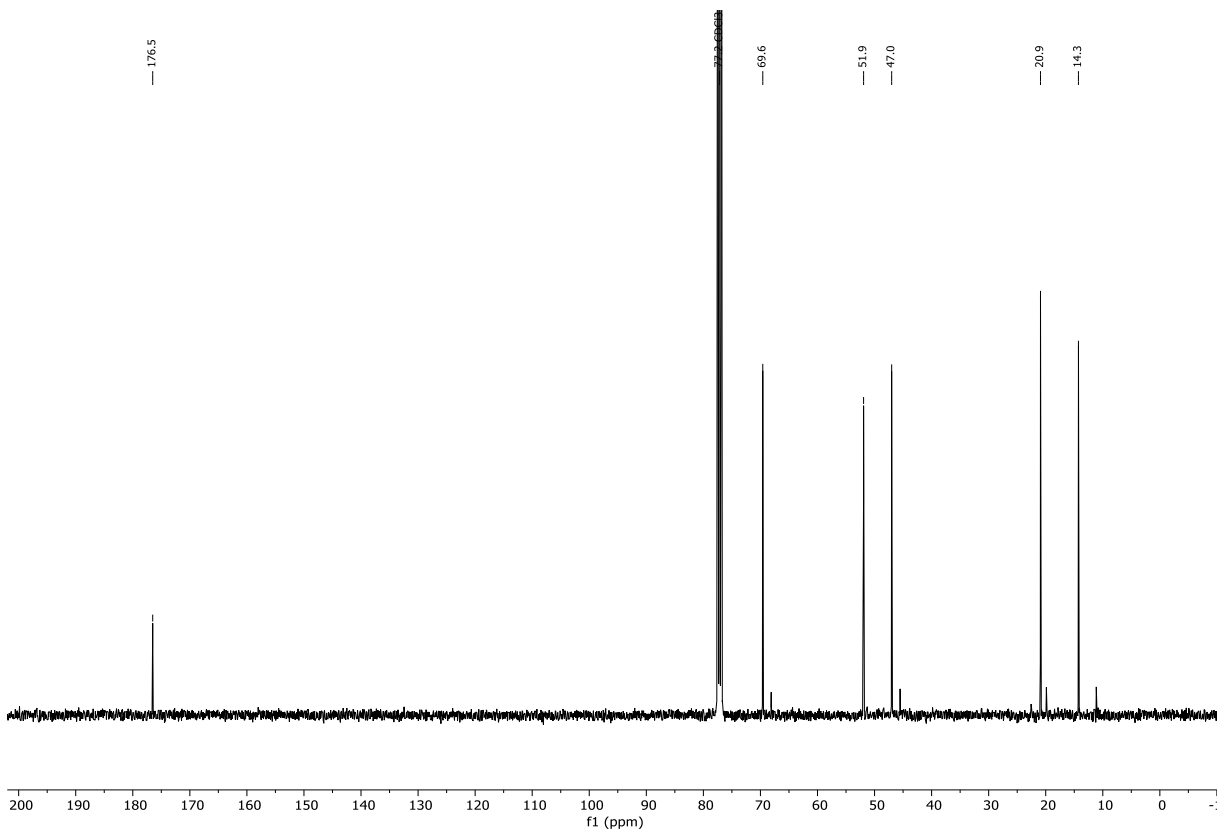


Abbildung 7.232: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz, 296 K) von (\pm) -3-(Benzyloxy)-6-(*tert*-butylidiphenylsilyl(oxy))-3-methylhexan-2-ol (**248a** & **248b**).

7.1.9 NMR-Spektren zu Kapitel 3.2.2

Abbildung 7.233: ¹H-NMR (CDCl₃, d₁, 400 MHz, 296 K) von (2*R*,3*R*)-3-Hydroxy-2-methylbutansäuremethylester (**269**).Abbildung 7.234: ¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃, d₁, 101 MHz, 296 K) von (2*R*,3*R*)-3-Hydroxy-2-methylbutansäuremethylester (**269**).

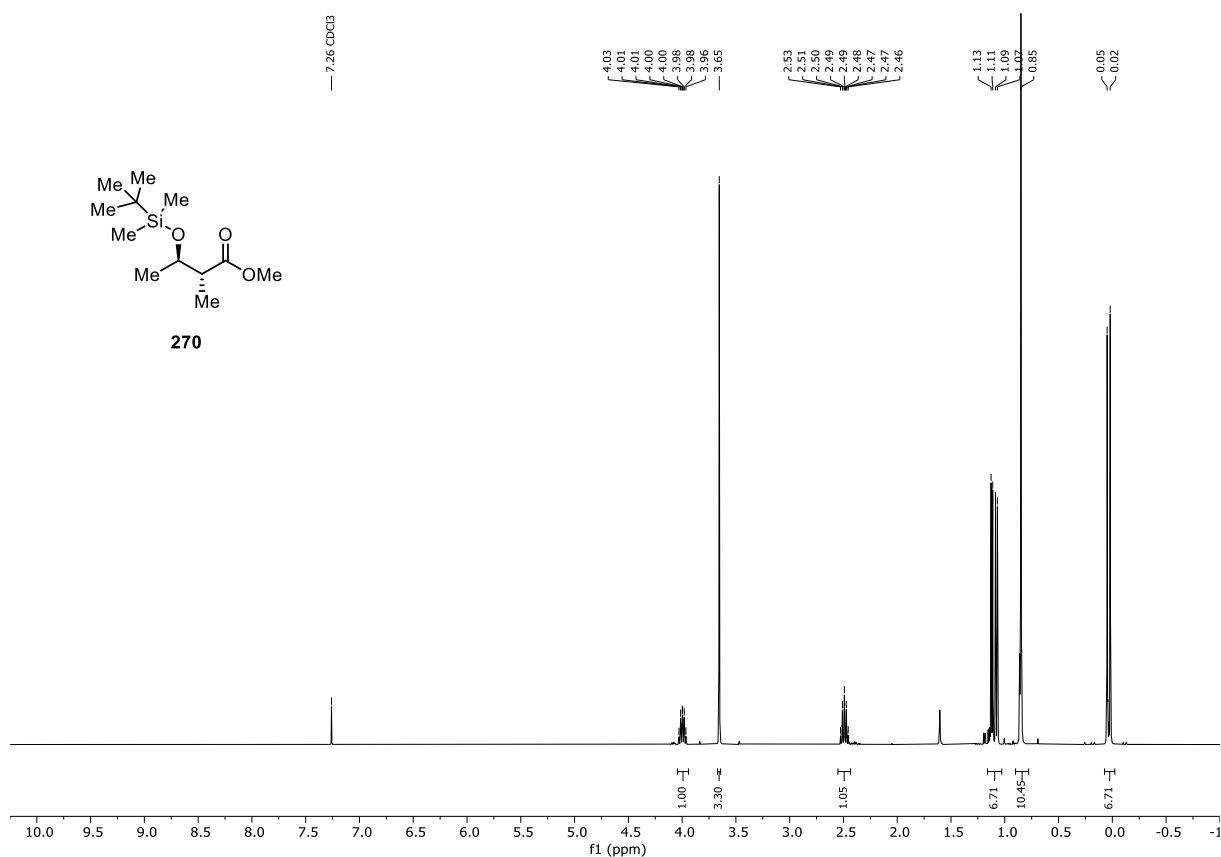


Abbildung 7.235: ¹H-NMR (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von (2*R*,3*R*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylbutansäuremethylester (**270**).

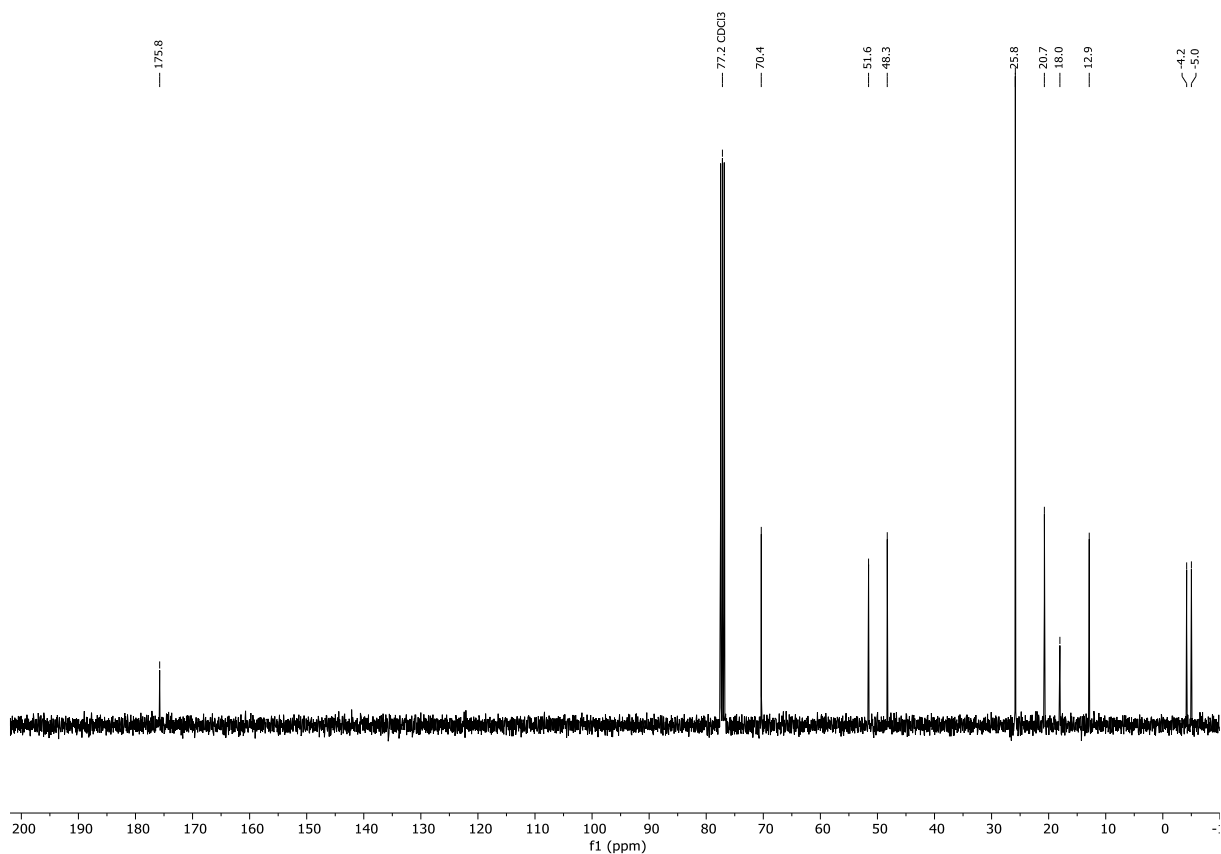


Abbildung 7.236: ¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃-d₁, 101 MHz, 296 K) von (2*R*,3*R*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylbutansäuremethylester (**270**).

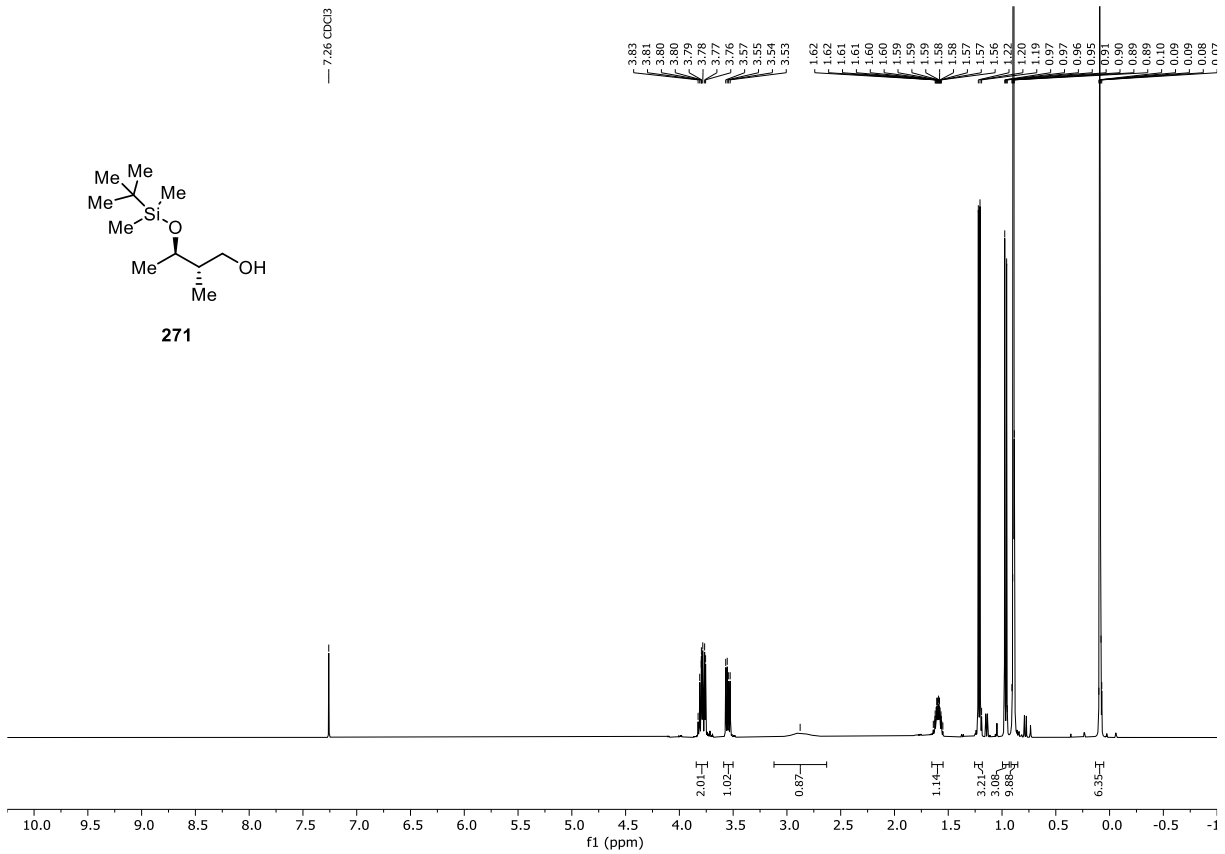


Abbildung 7.237: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃-d₃, 400 MHz, 296 K) von $(2S,3R)$ -3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbutan-1-ol (**271**).

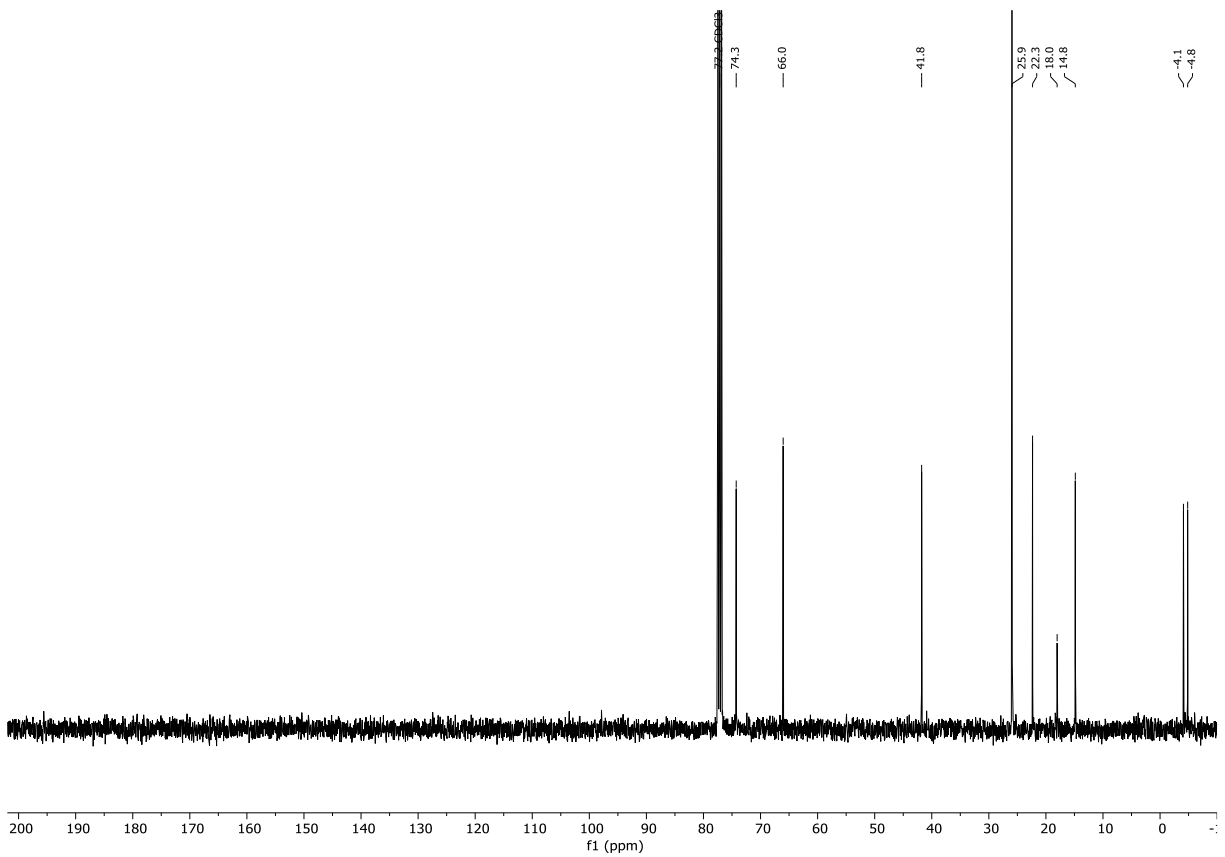


Abbildung 7.238: $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃-d₃, 101 MHz, 296 K) von $(2S,3R)$ -3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbutan-1-ol (**271**).

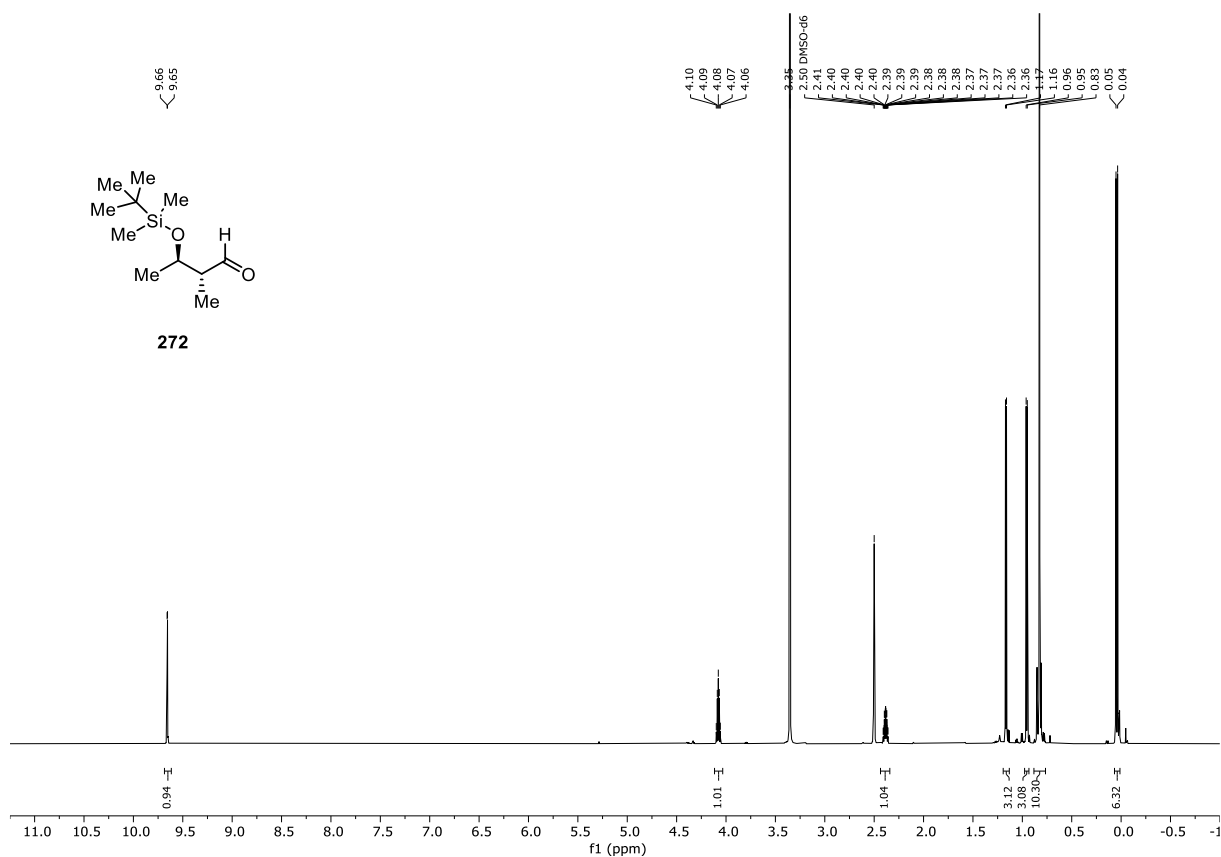


Abbildung 7.239: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, 296 K) von $(2R,3R)$ -3-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylbutanal (**272**).

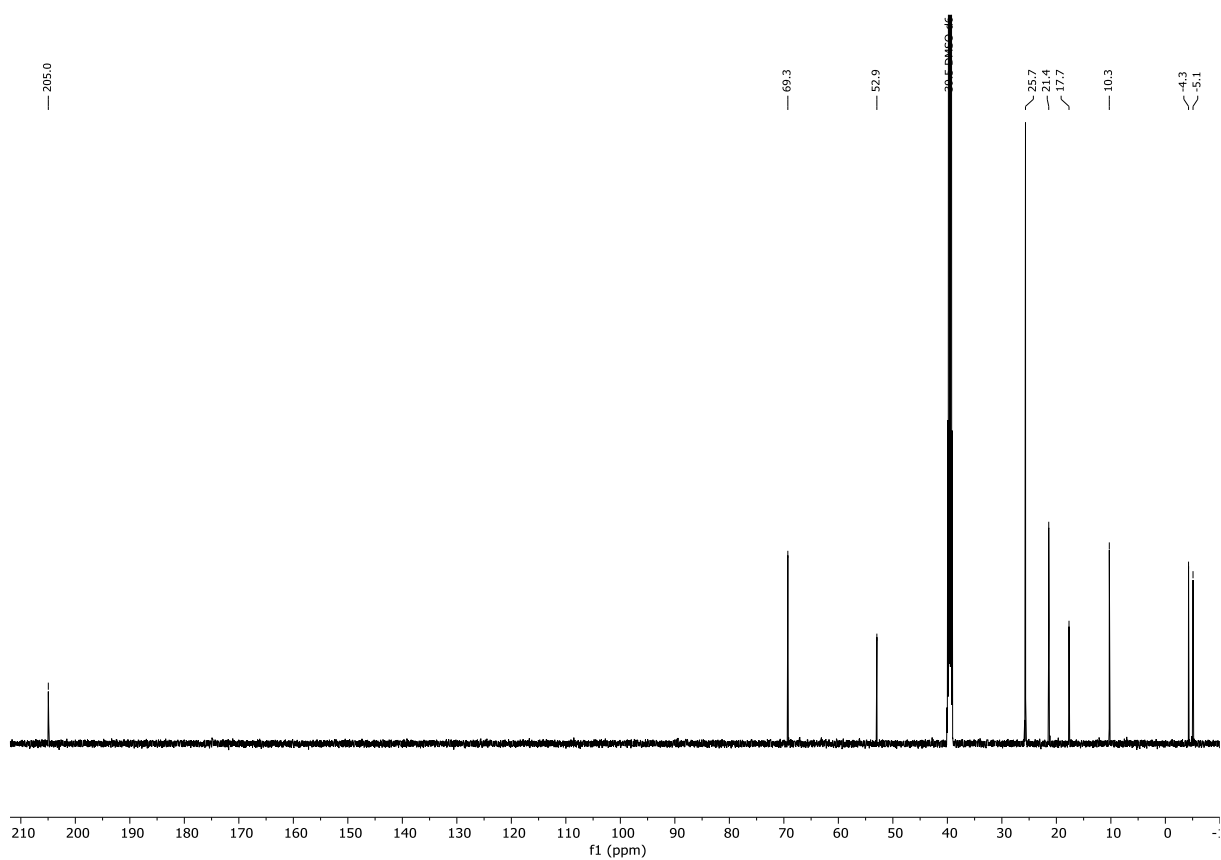
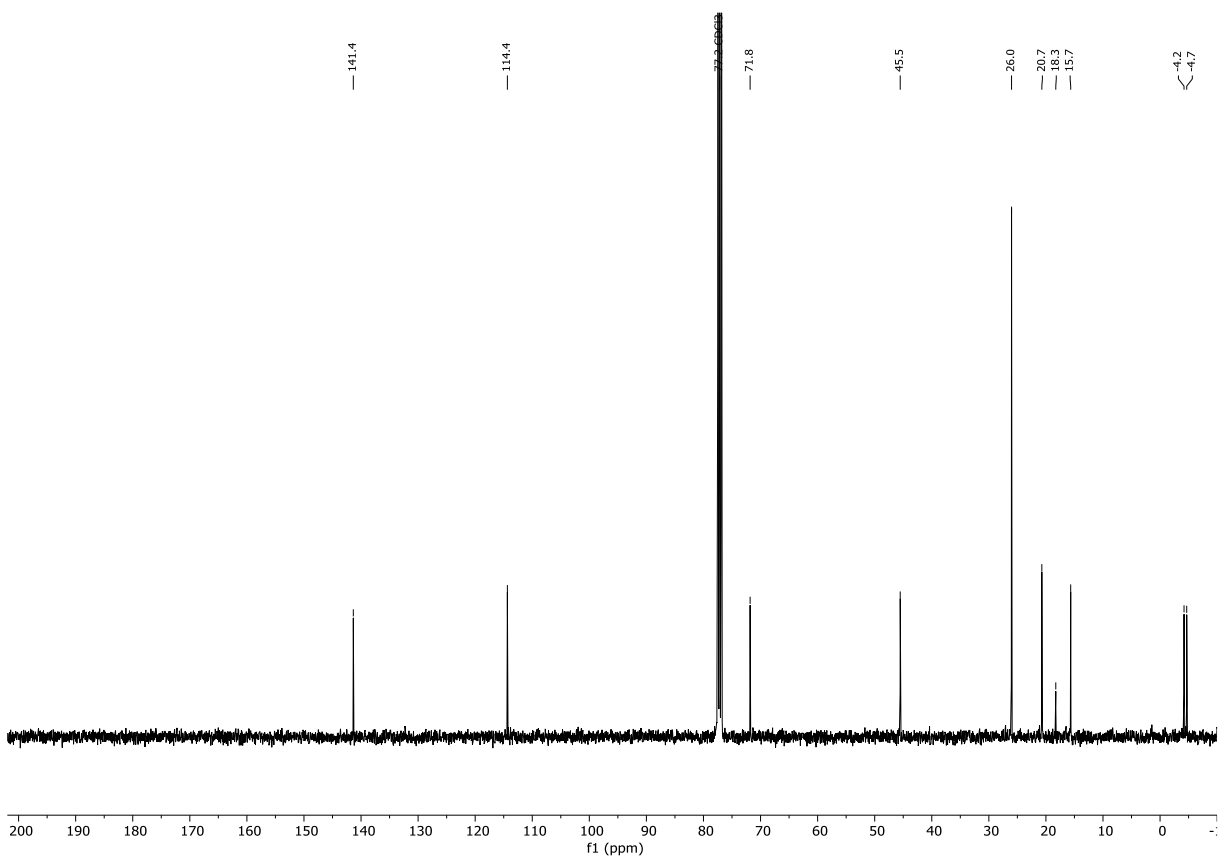
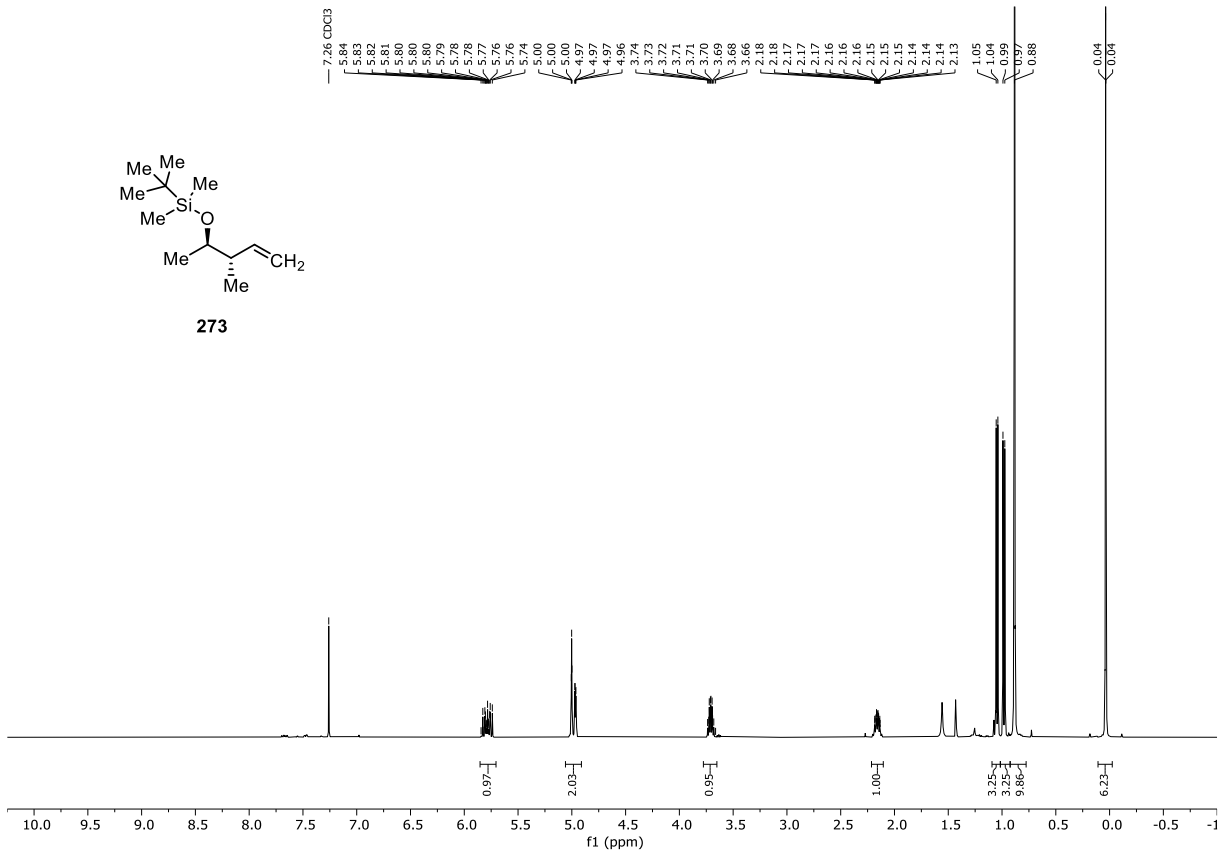


Abbildung 7.240: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz, 296 K) von $(2R,3R)$ -3-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methylbutanal (**272**).



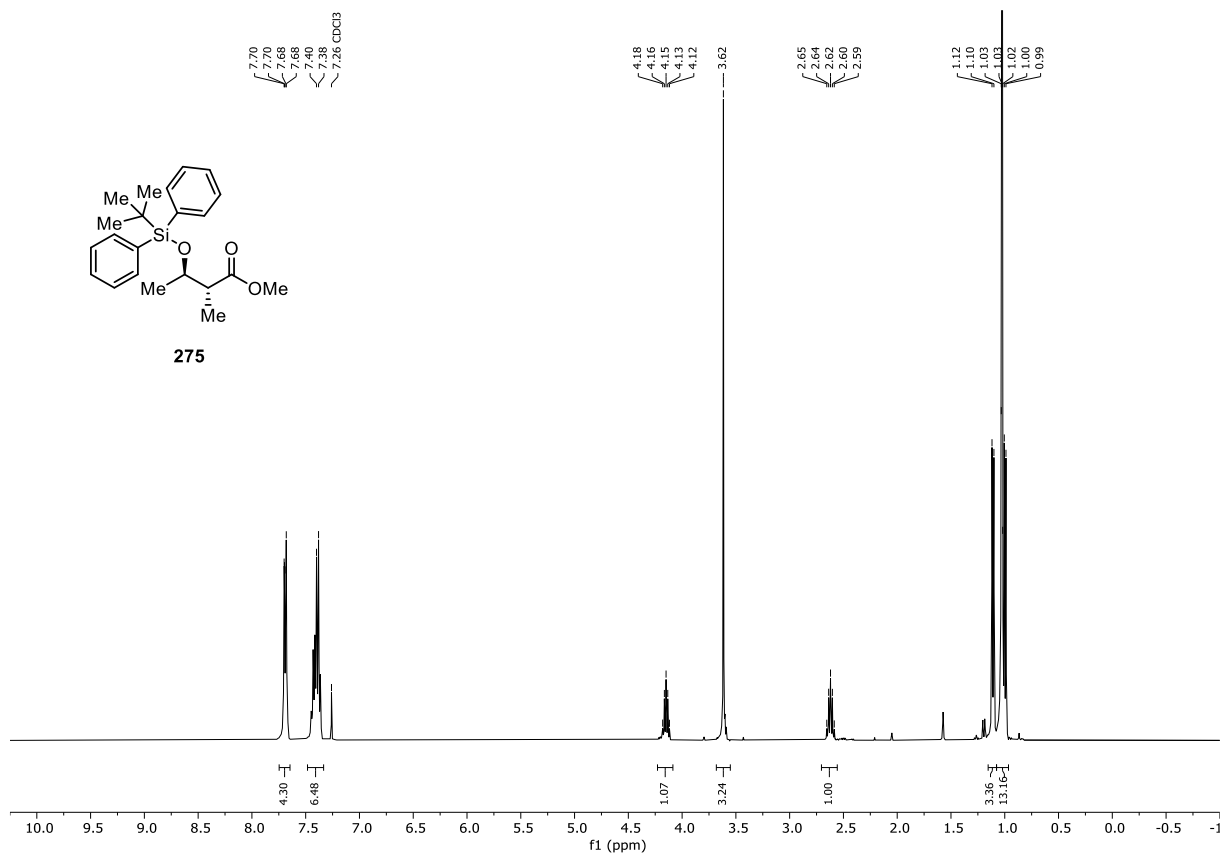


Abbildung 7.243: ¹H-NMR (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von (2*R*,3*R*)-3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylbutansäuremethylester (**275**).

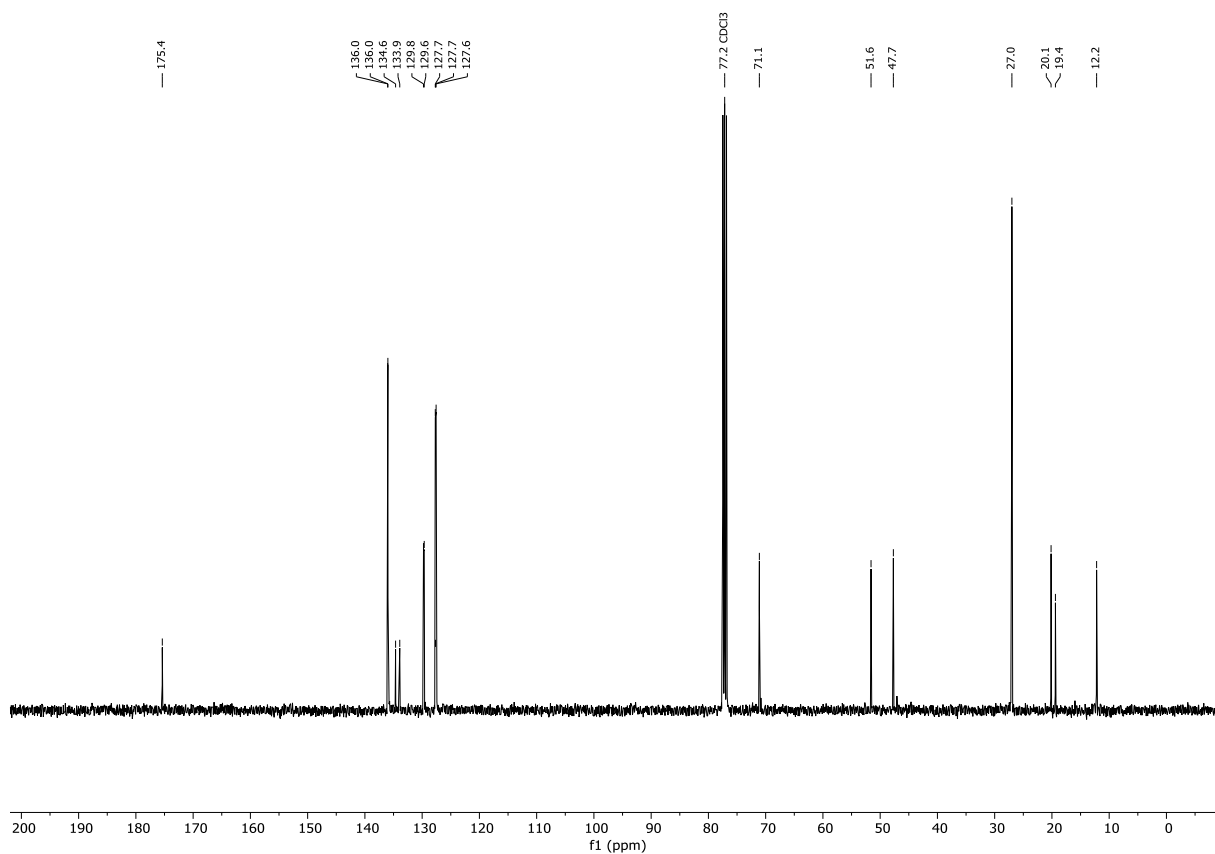


Abbildung 7.244: ¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃-d₁, 101 MHz, 296 K) von (2*R*,3*R*)-3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylbutansäuremethylester (**275**).

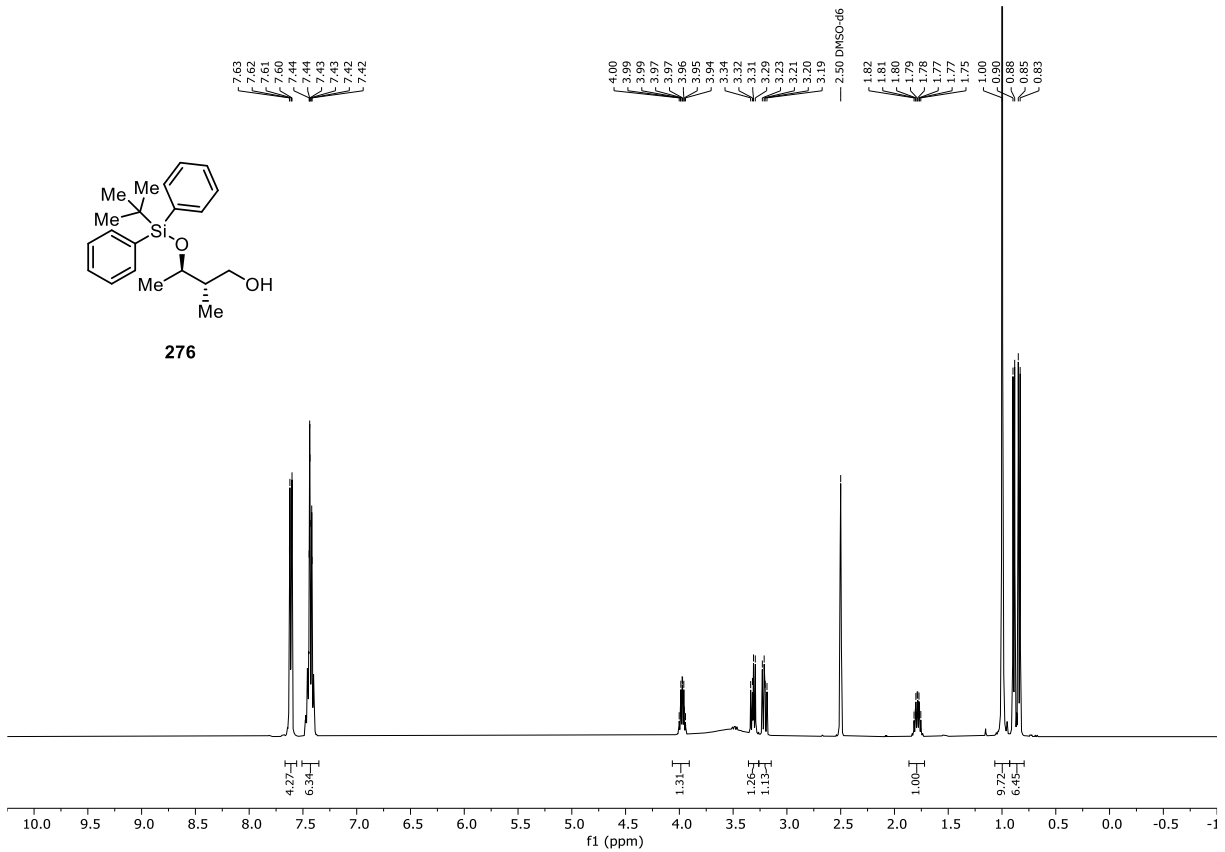


Abbildung 7.245: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, 296 K) von $(2S,3R)$ -3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylbutan-1-ol (**276**).

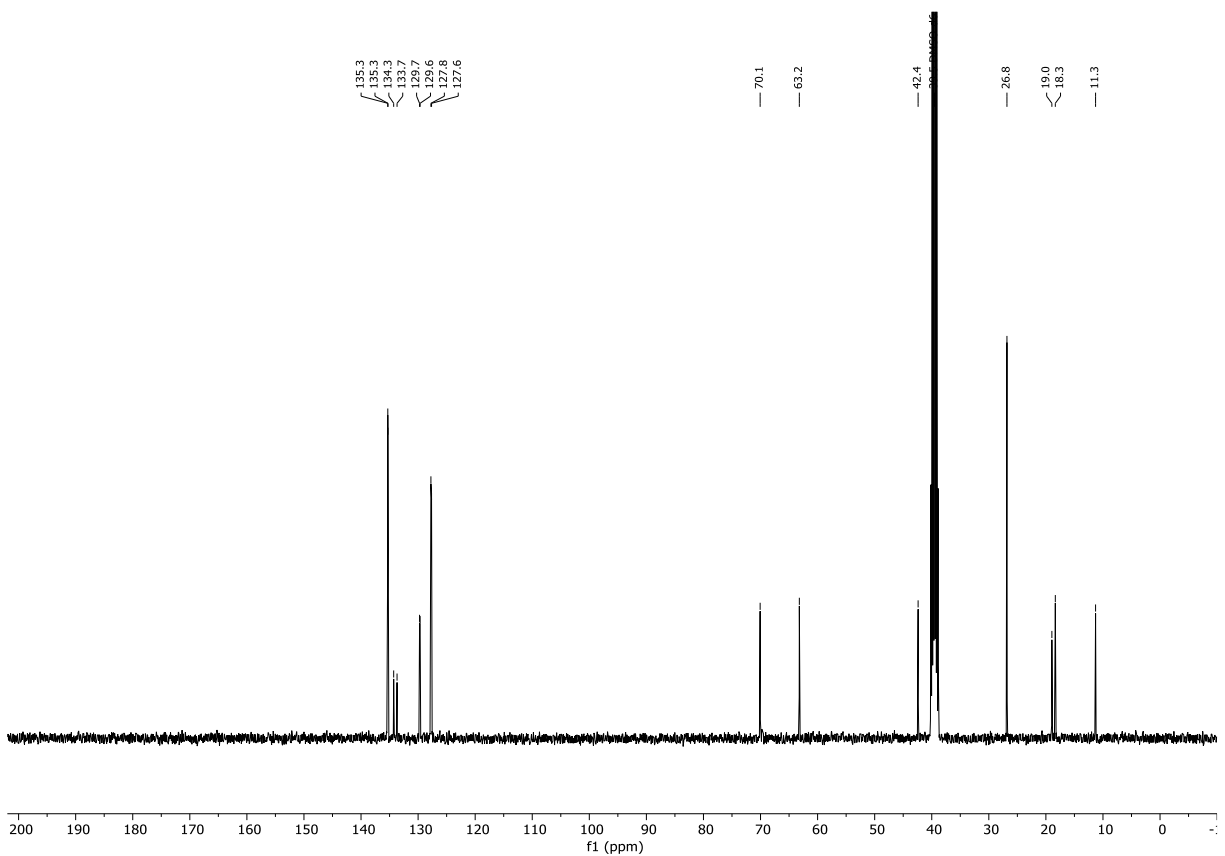
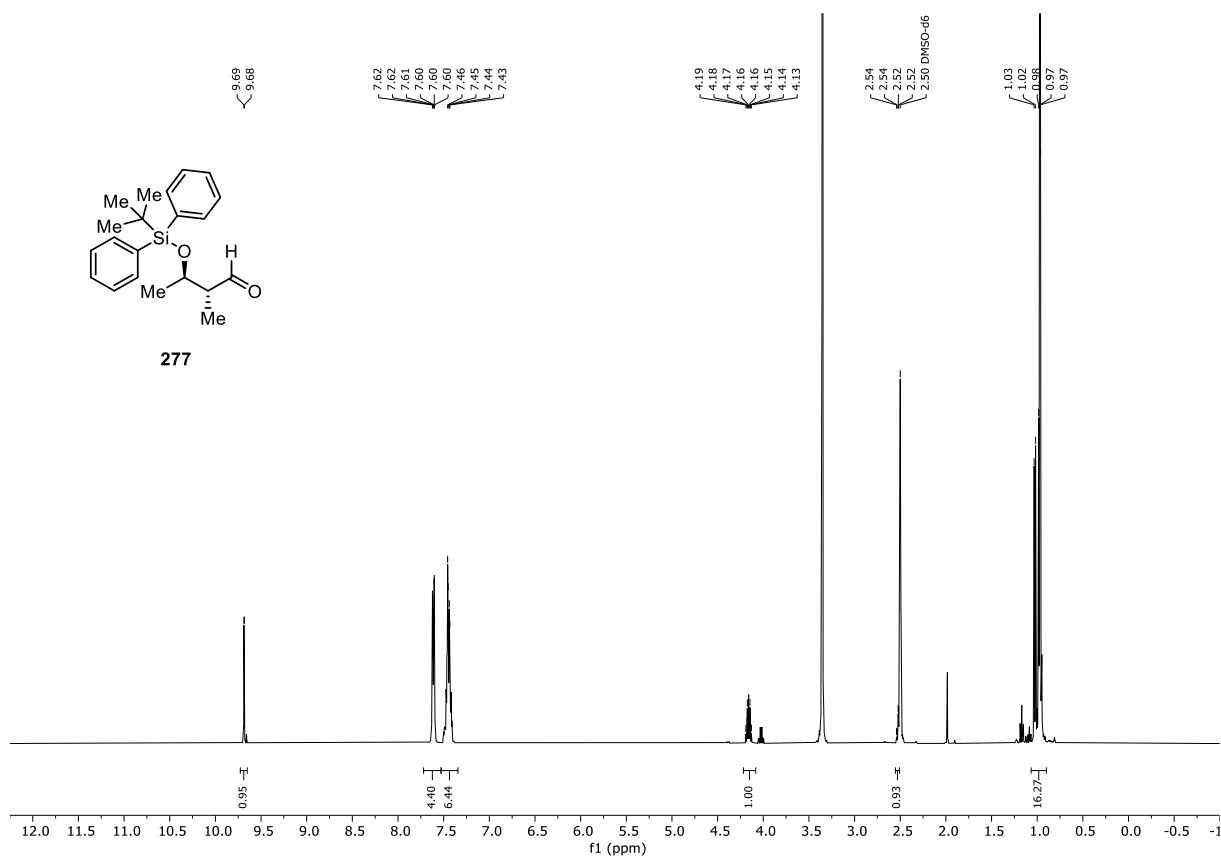
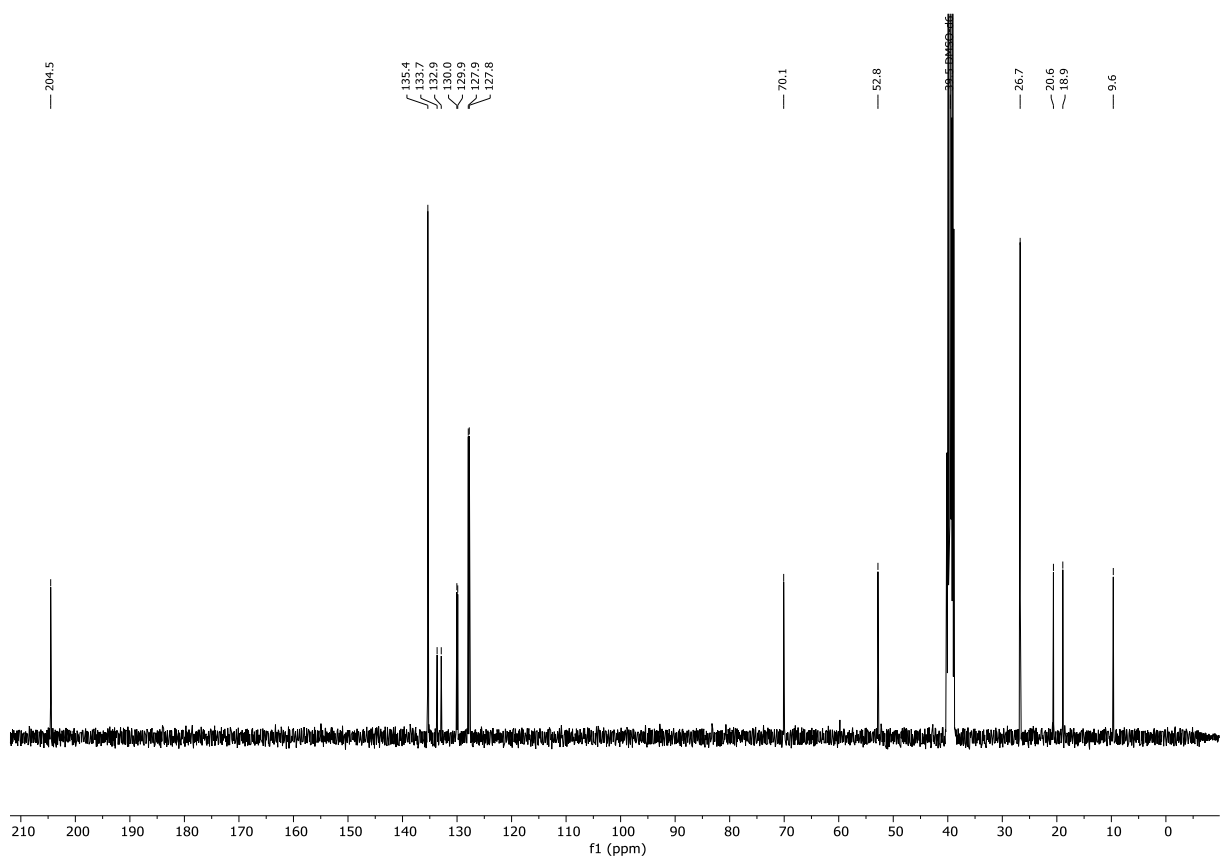


Abbildung 7.246: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz, 296 K) von $(2S,3R)$ -3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylbutan-1-ol (**276**).

Abbildung 7.247: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, 296 K) von $(2R,3R)$ -3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylbutanal (**277**).Abbildung 7.248: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz, 296 K) von $(2R,3R)$ -3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylbutanal (**277**).

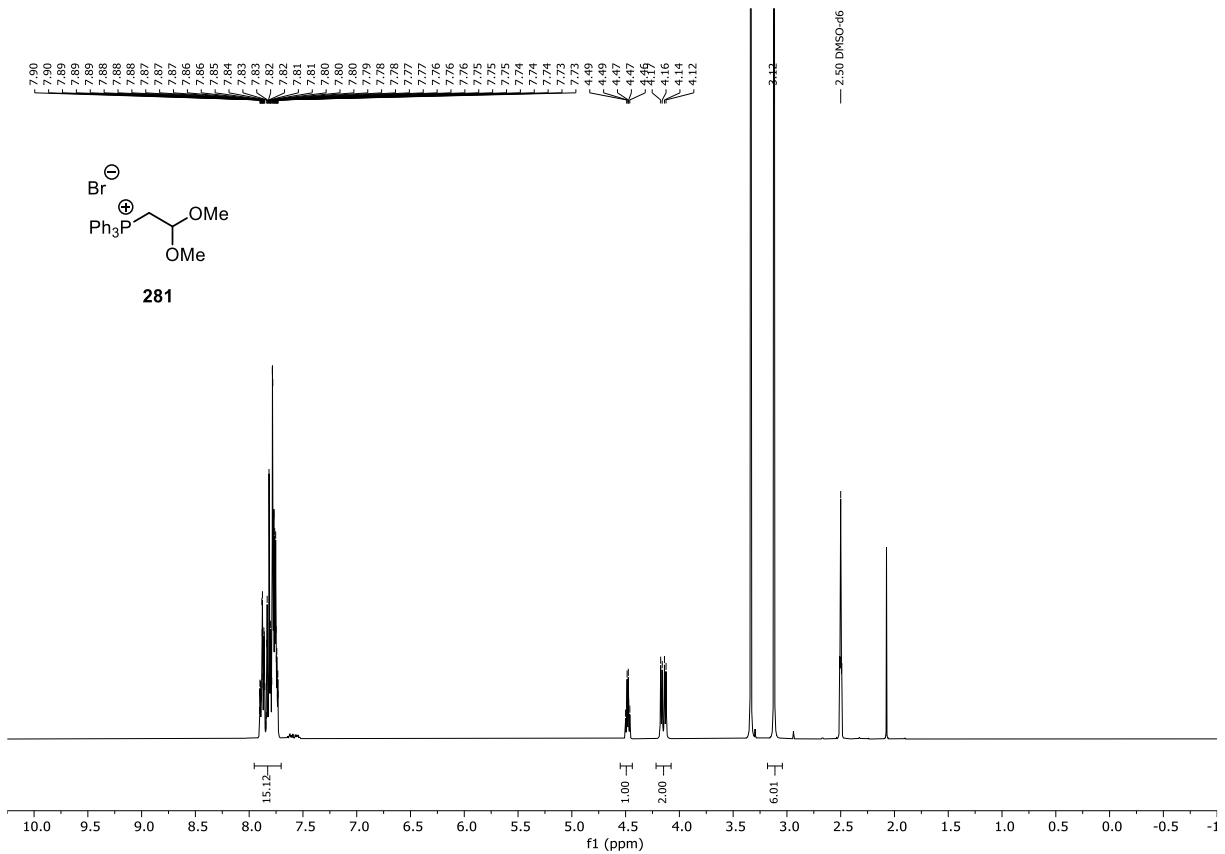


Abbildung 7.249: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, 296 K) von (2,2-Dimethoxyethyl)triphenylphosphoniumbromid (**281**).

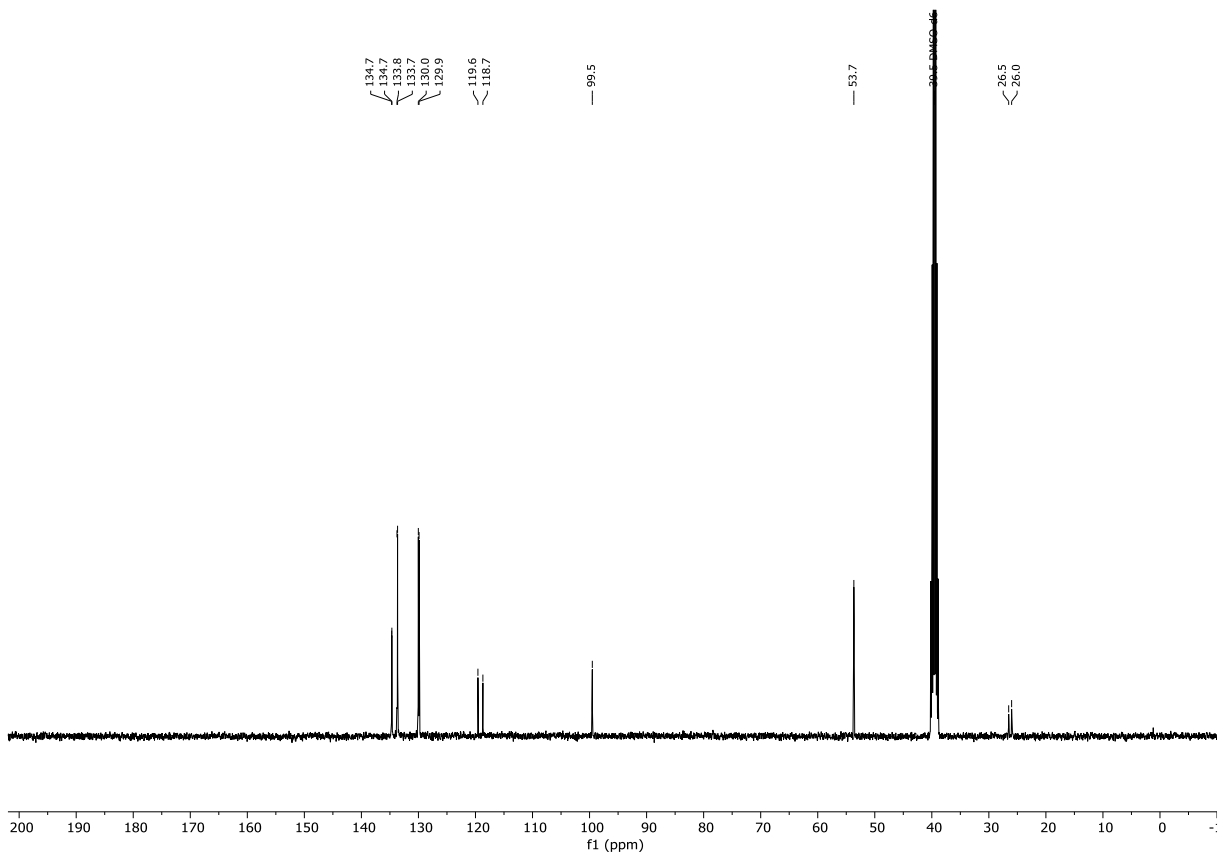


Abbildung 7.250: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz, 296 K) von (2,2-Dimethoxyethyl)triphenylphosphoniumbromid (**281**).

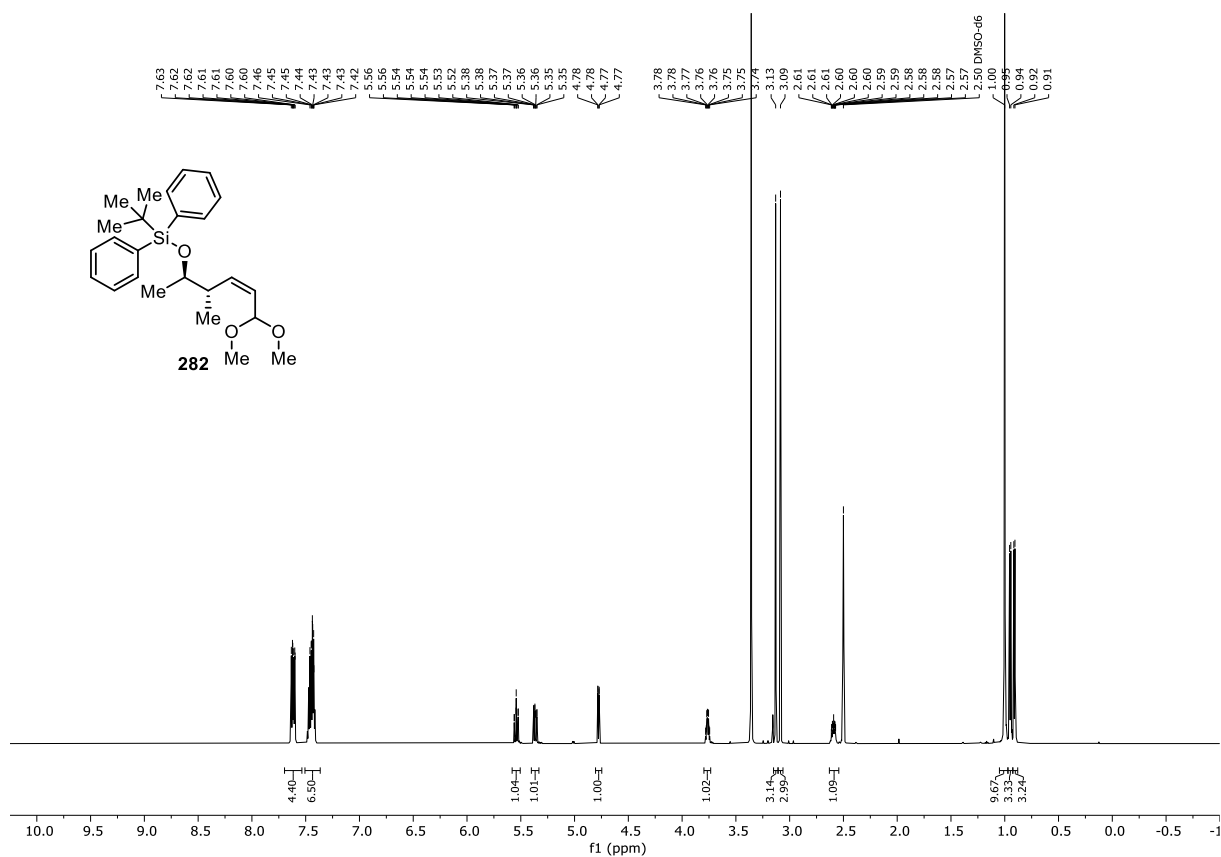


Abbildung 7.251: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz, 296 K) von *tert*-Butyl(((2*R*,3*S*,*Z*)-6,6-dimethoxy-3-methylhex-4-en-2-yl)oxy)diphenylsilan (**282**).

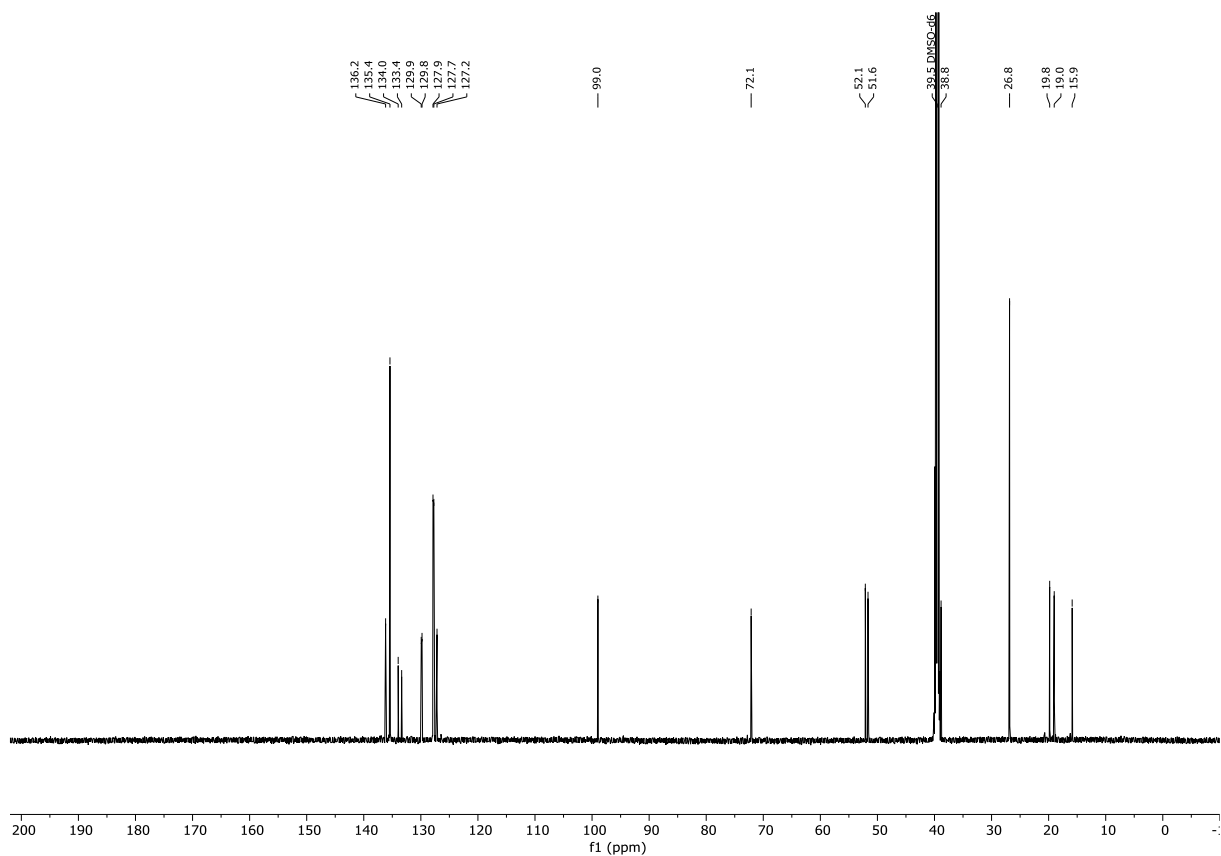


Abbildung 7.252: ¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz, 296 K) von *tert*-Butyl(((2*R*,3*S*,*Z*)-6,6-dimethoxy-3-methylhex-4-en-2-yl)oxy)diphenylsilan (**282**).

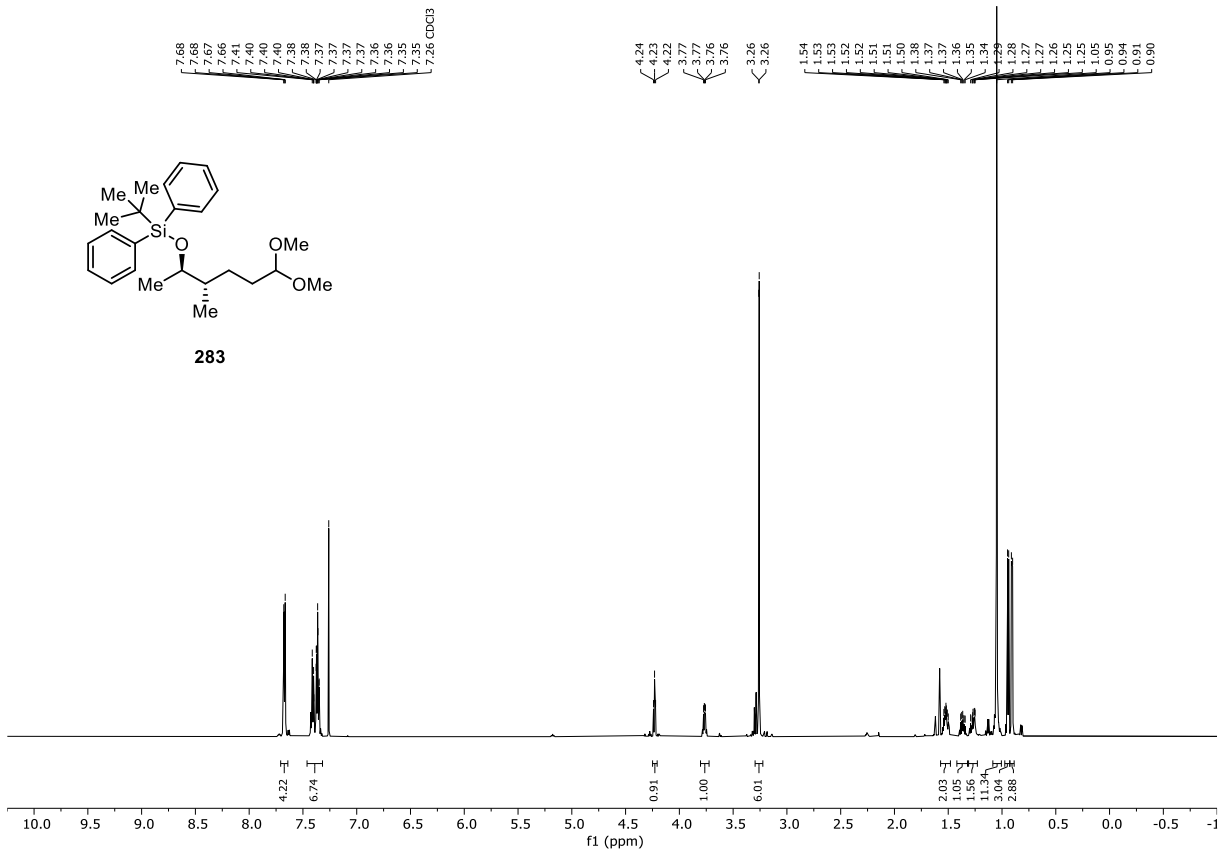


Abbildung 7.253: ¹H-NMR (CDCl₃-d₁, 600 MHz, 296 K) von *tert*-Butyl(((2*R*,3*S*)-6,6-dimethoxy-3-methylhexan-2-yl)oxy)diphenylsilan (**283**).

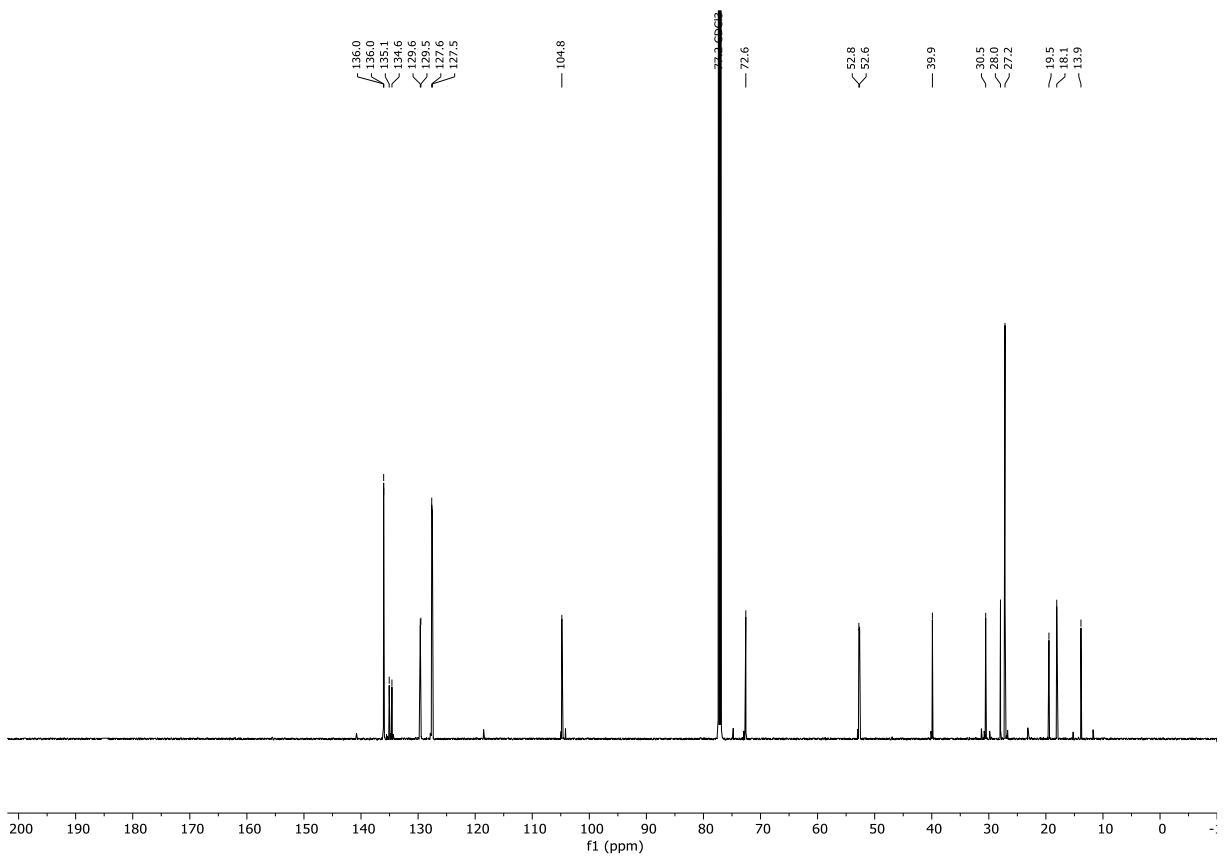
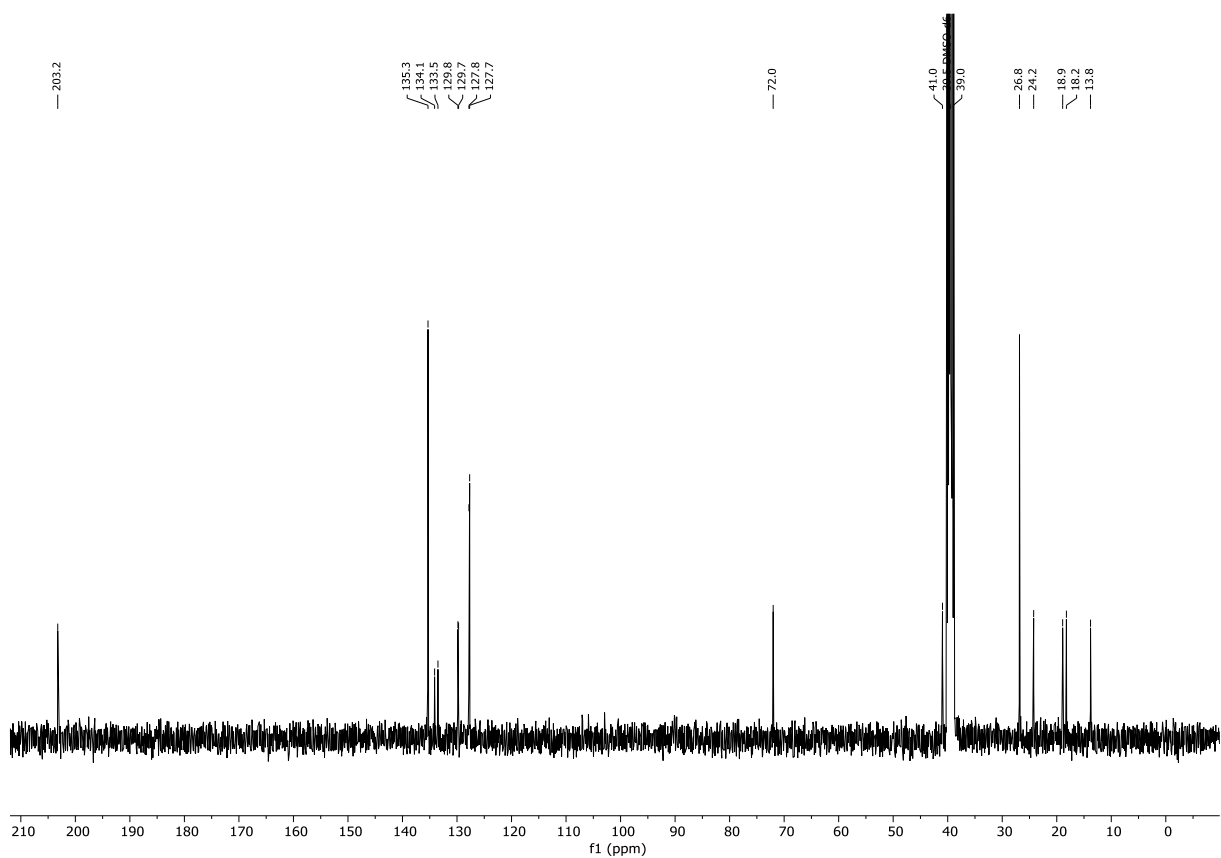
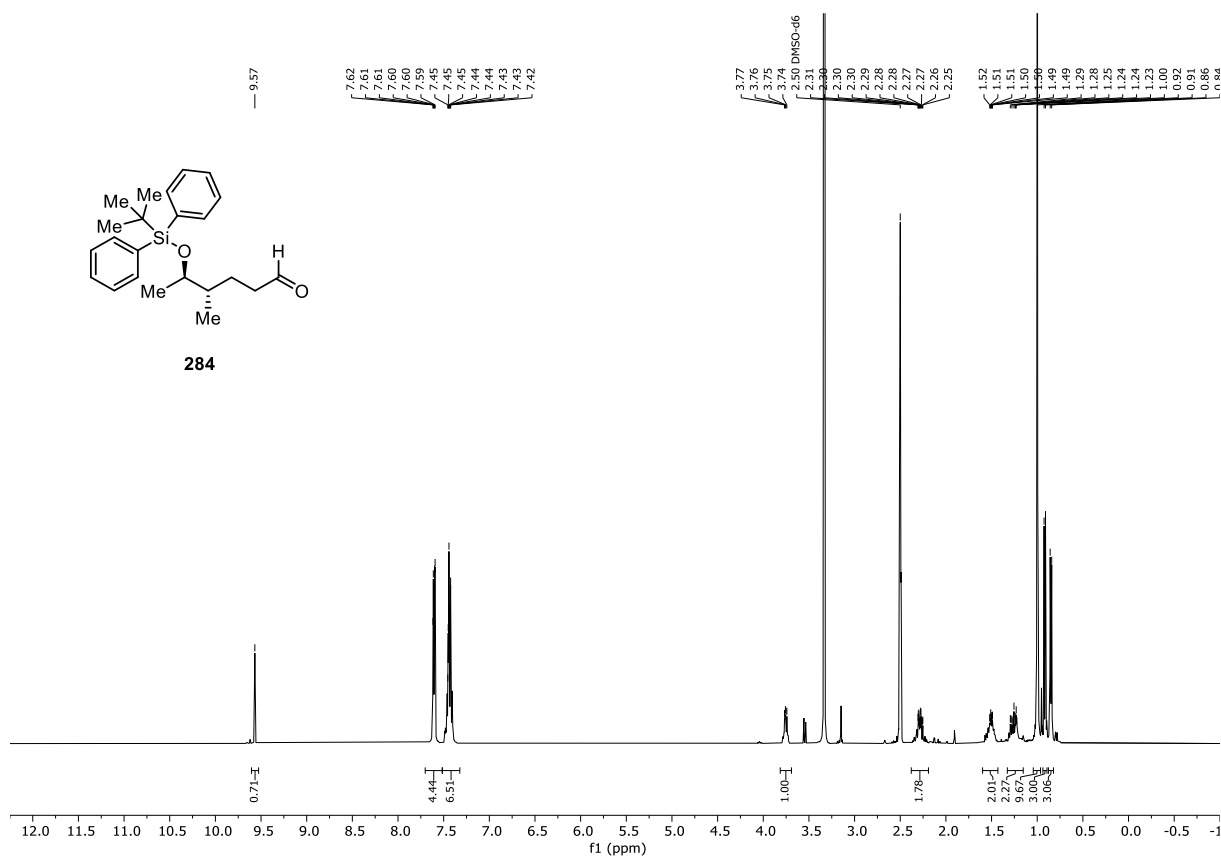


Abbildung 7.254: ¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃-d₁, 151 MHz, 296 K) von *tert*-Butyl(((2*R*,3*S*)-6,6-dimethoxy-3-methylhexan-2-yl)oxy)diphenylsilan (**283**).



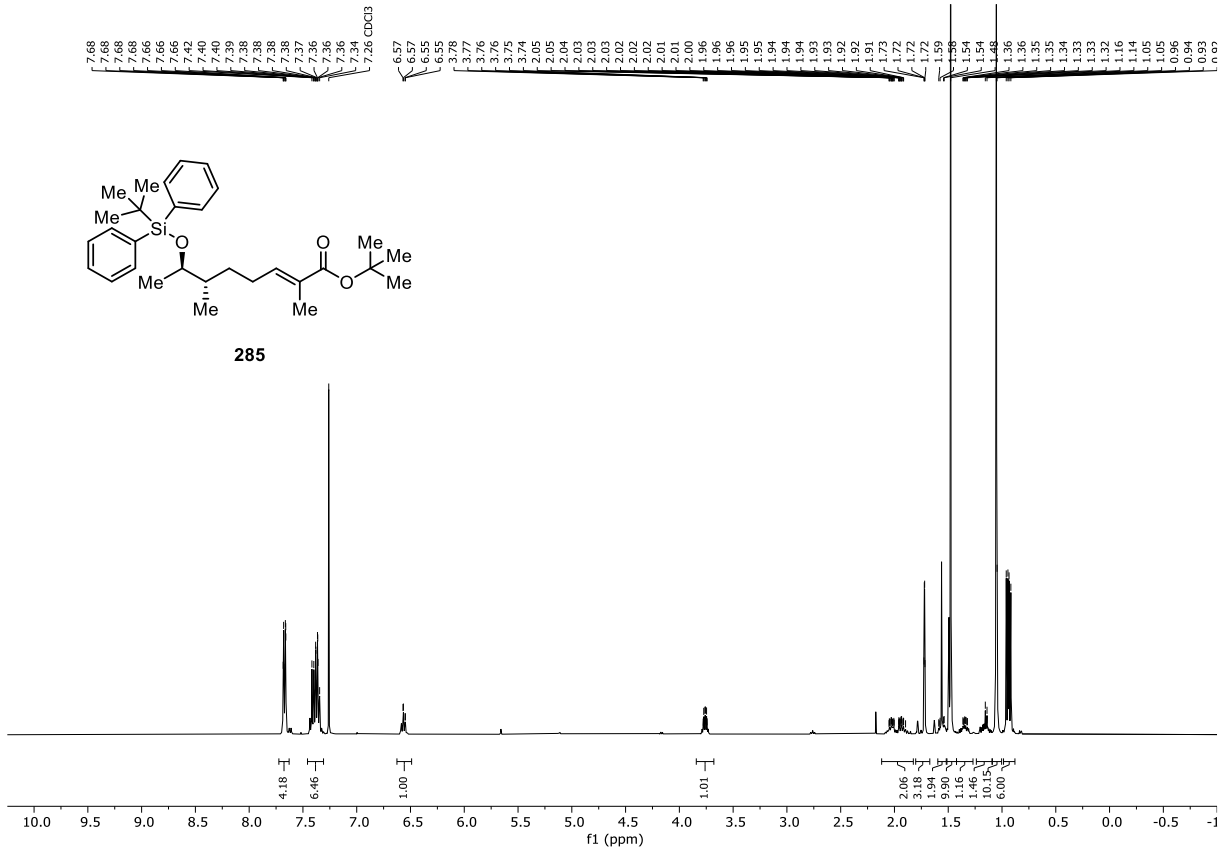


Abbildung 7.257: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von $(6S,7R,E)$ -7-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure-*tert*-Butylester (**285**).

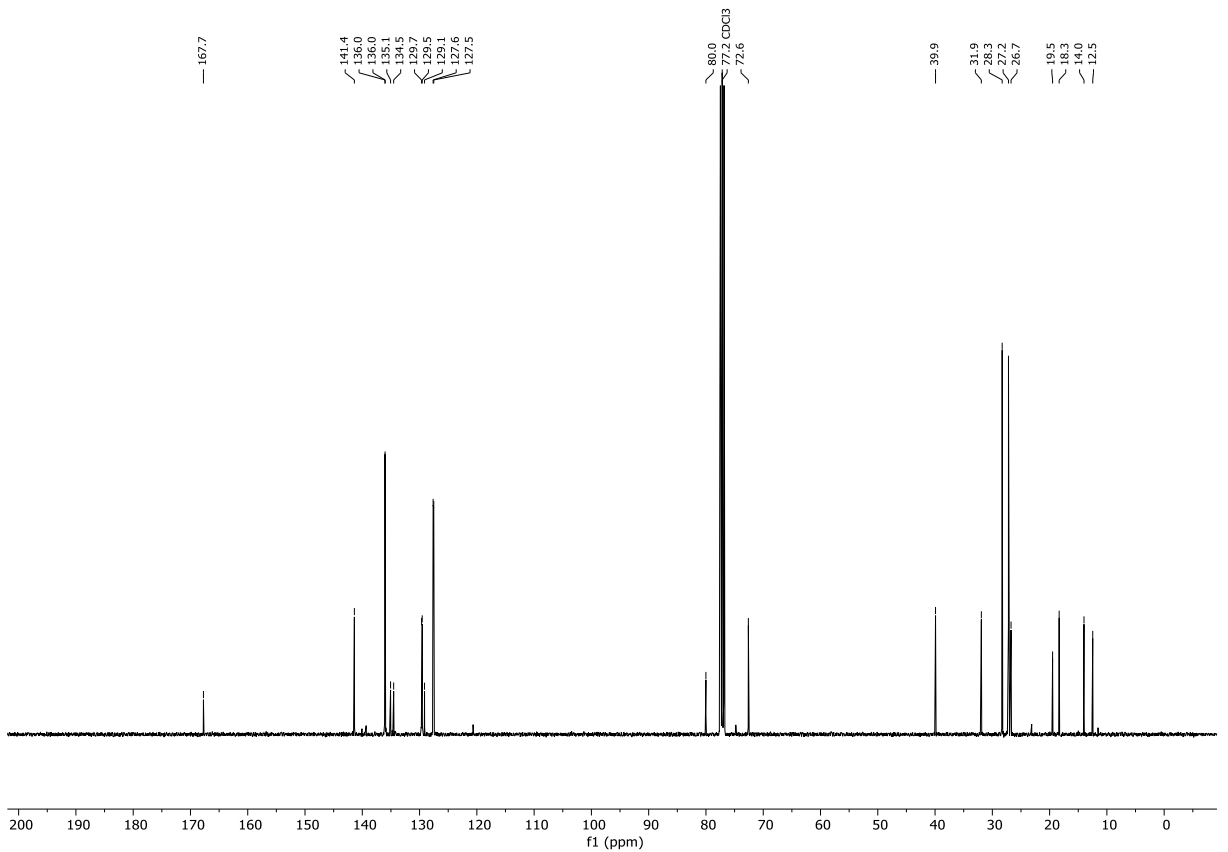
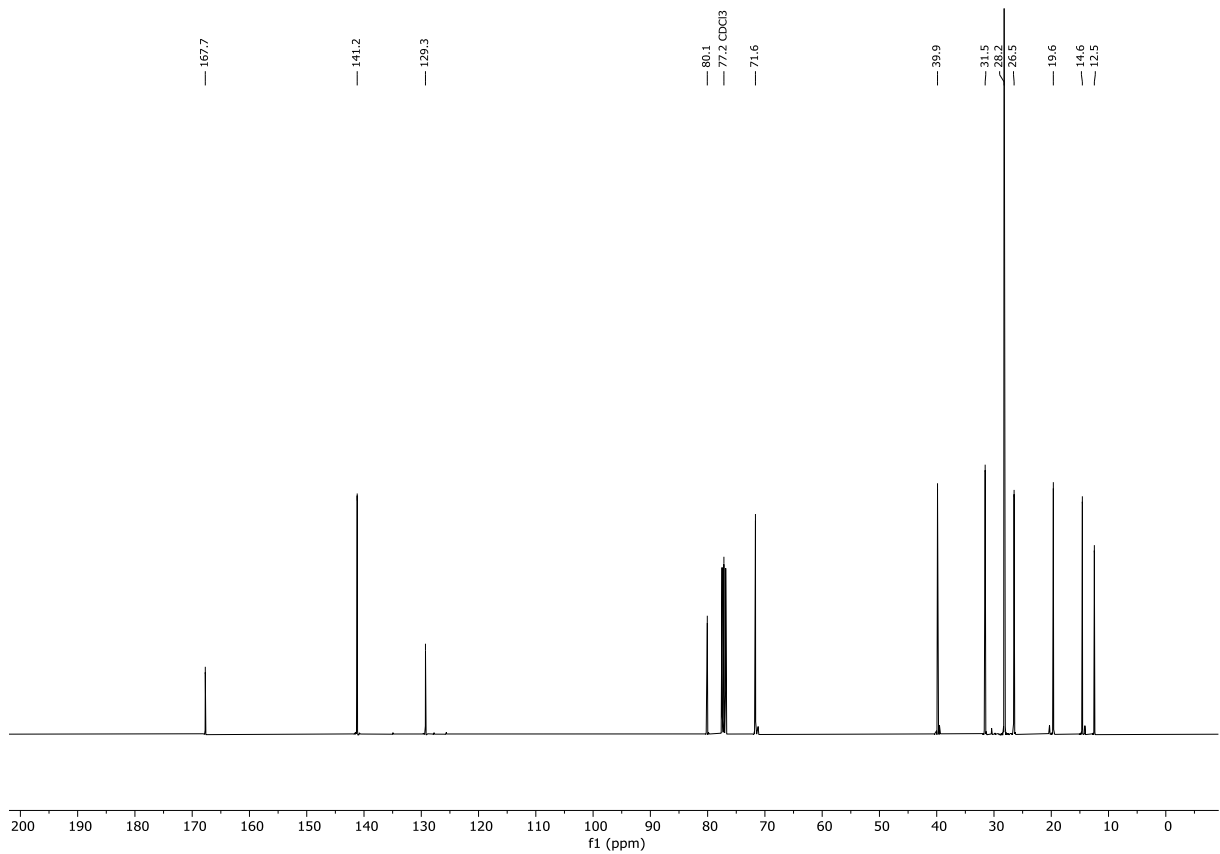
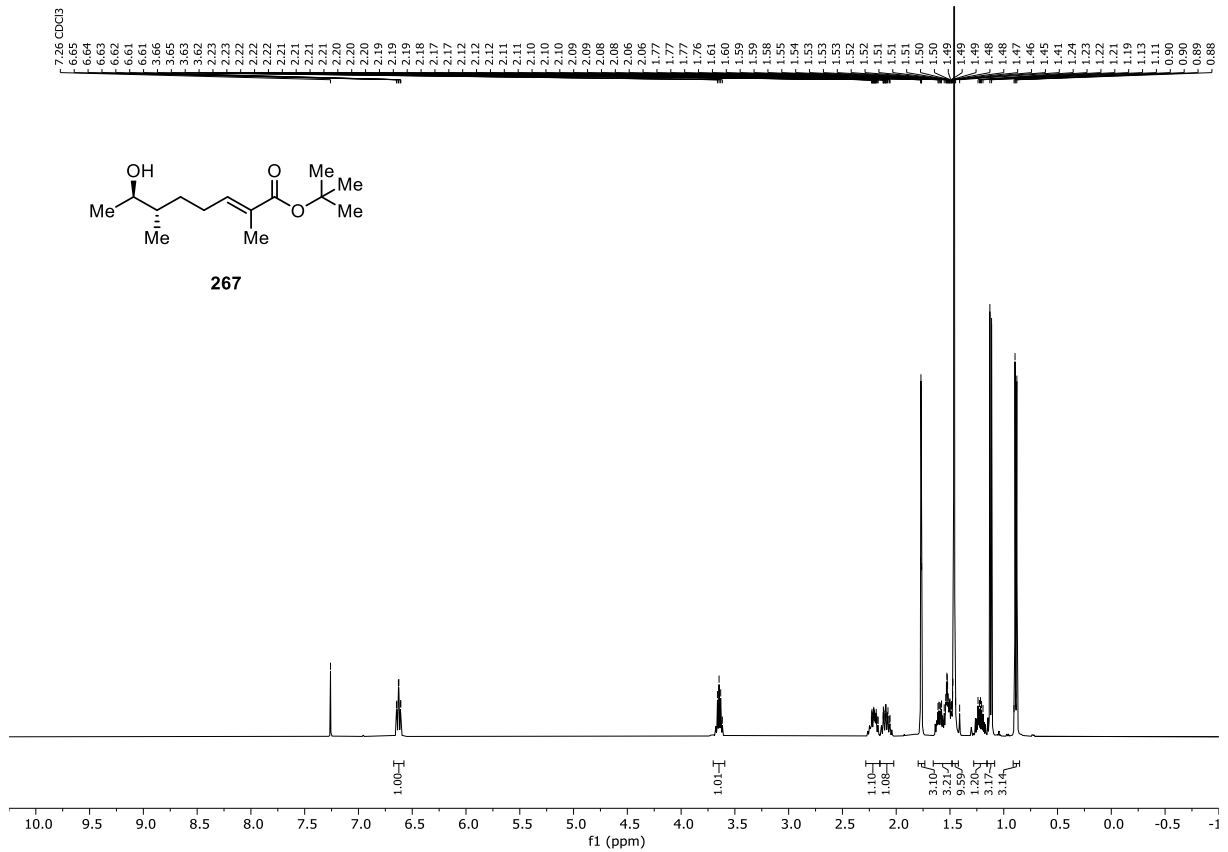


Abbildung 7.258: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl₃-d₁, 101 MHz, 296 K) von $(6S,7R,E)$ -7-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure-*tert*-Butylester (**285**).



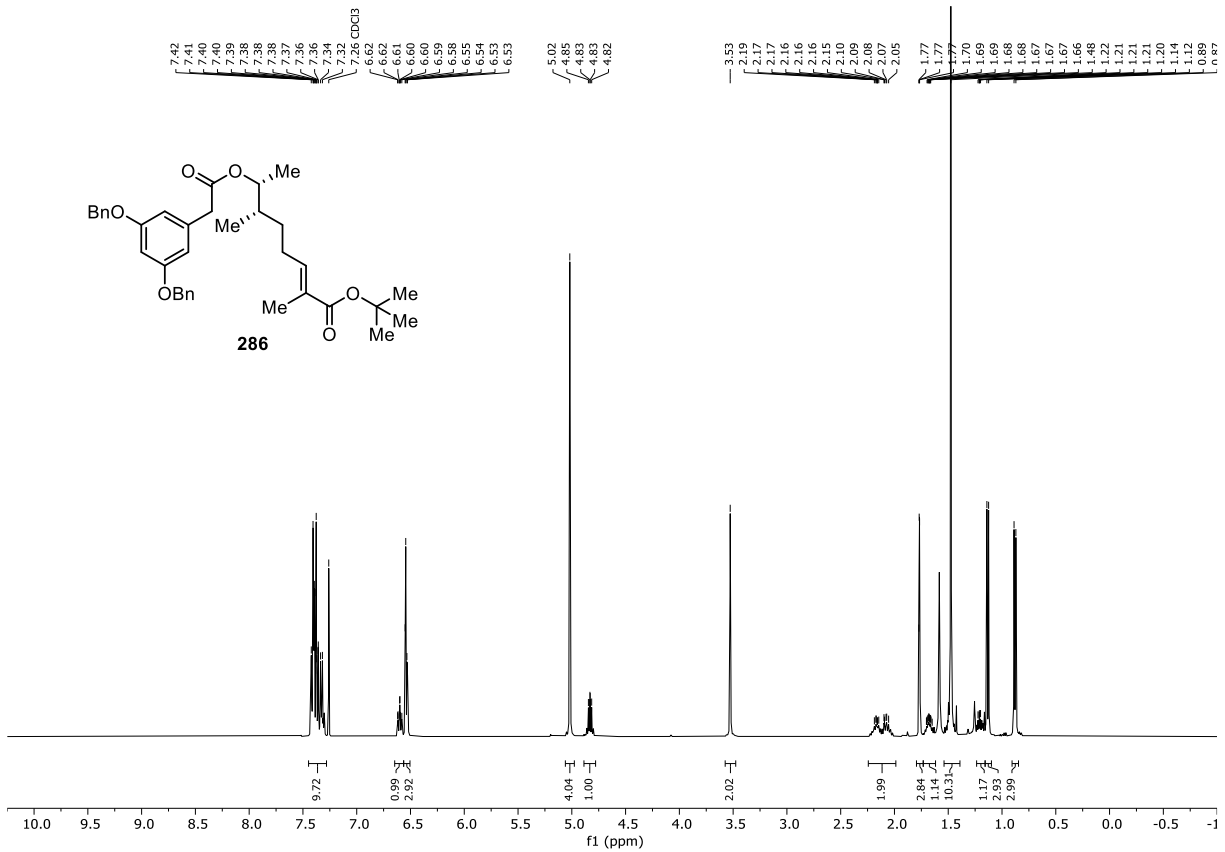


Abbildung 7.261: ¹H-NMR (CDCl₃-d₁, 400 MHz, 296 K) von (6*S*,7*R*,*E*)-7-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (**286**).

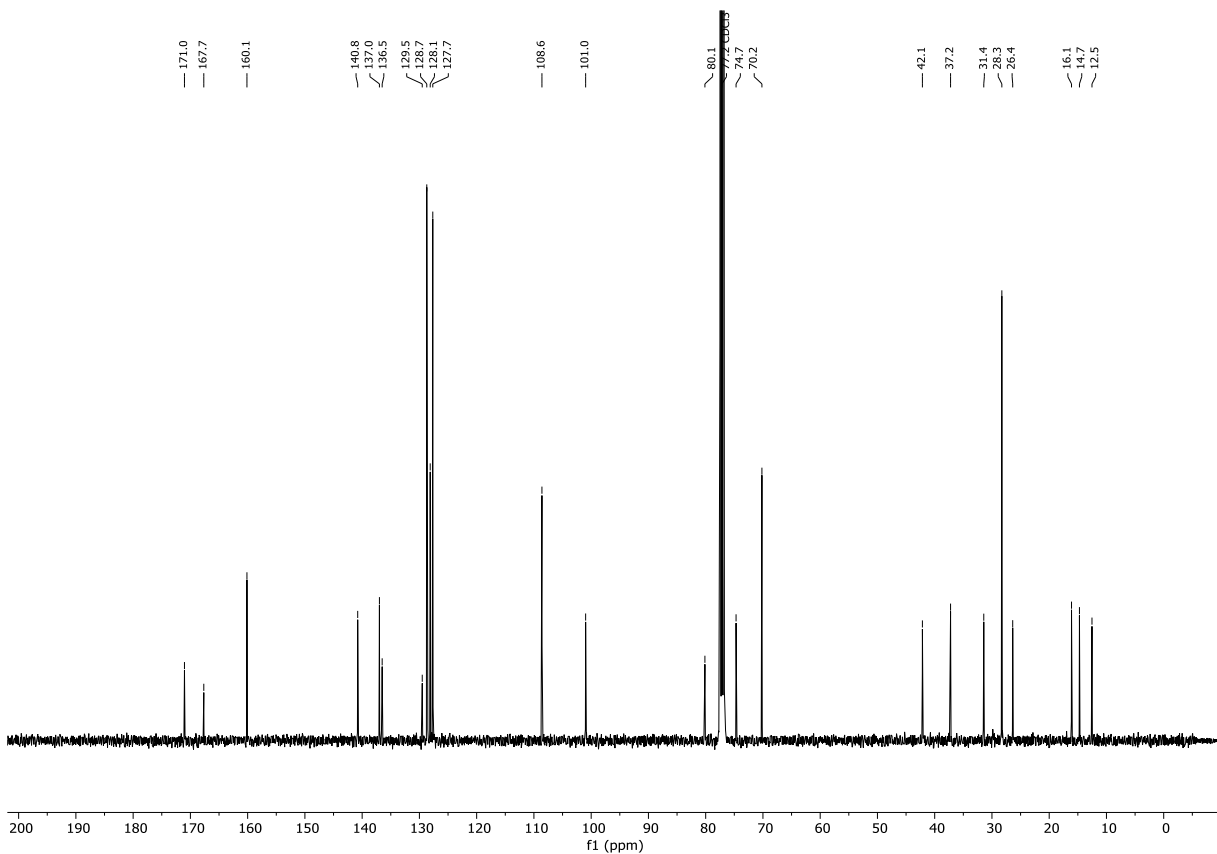


Abbildung 7.262: ¹³C{¹H}-NMR (CDCl₃-d₁, 101 MHz, 296 K) von (6*S*,7*R*,*E*)-7-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2,6-dimethyloct-2-ensäure-*tert*-butylester (**286**).

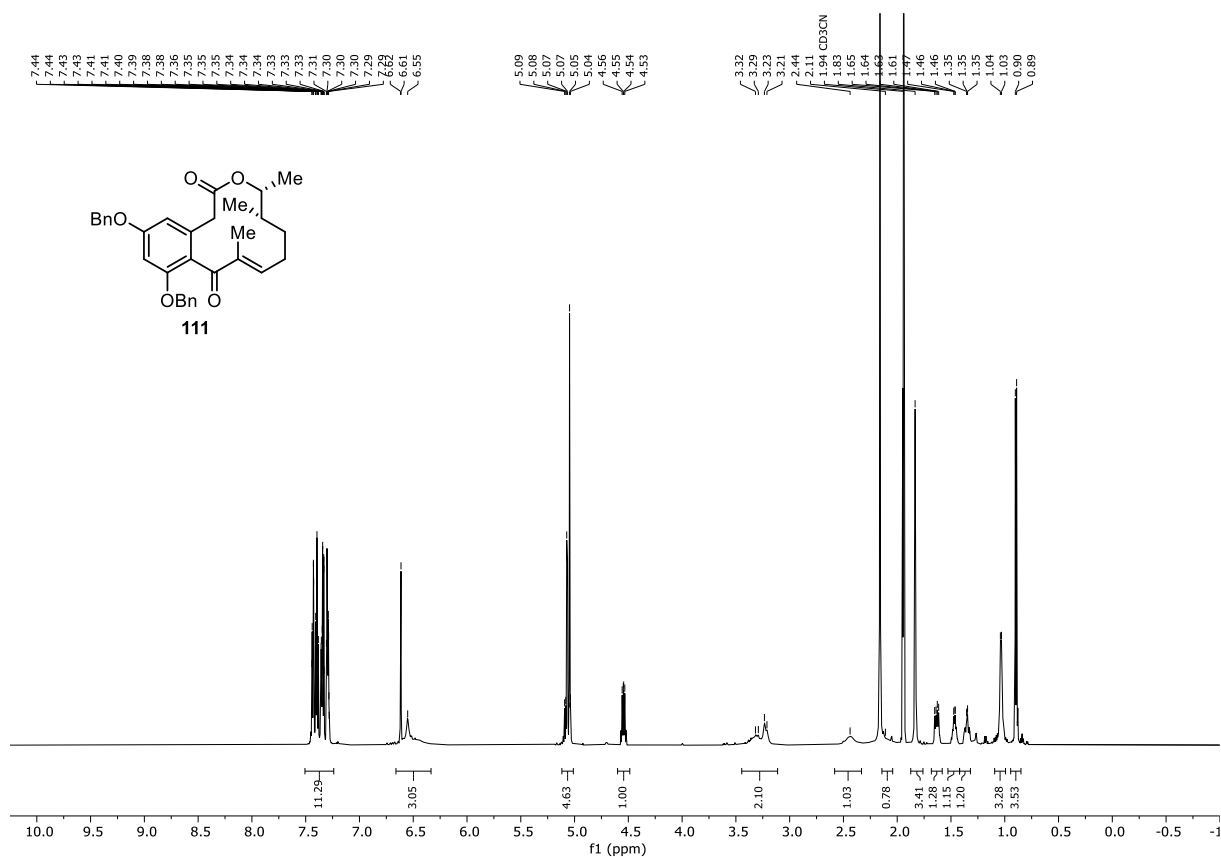


Abbildung 7.263: ¹H-NMR (MeCN-d₃, 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**111**).

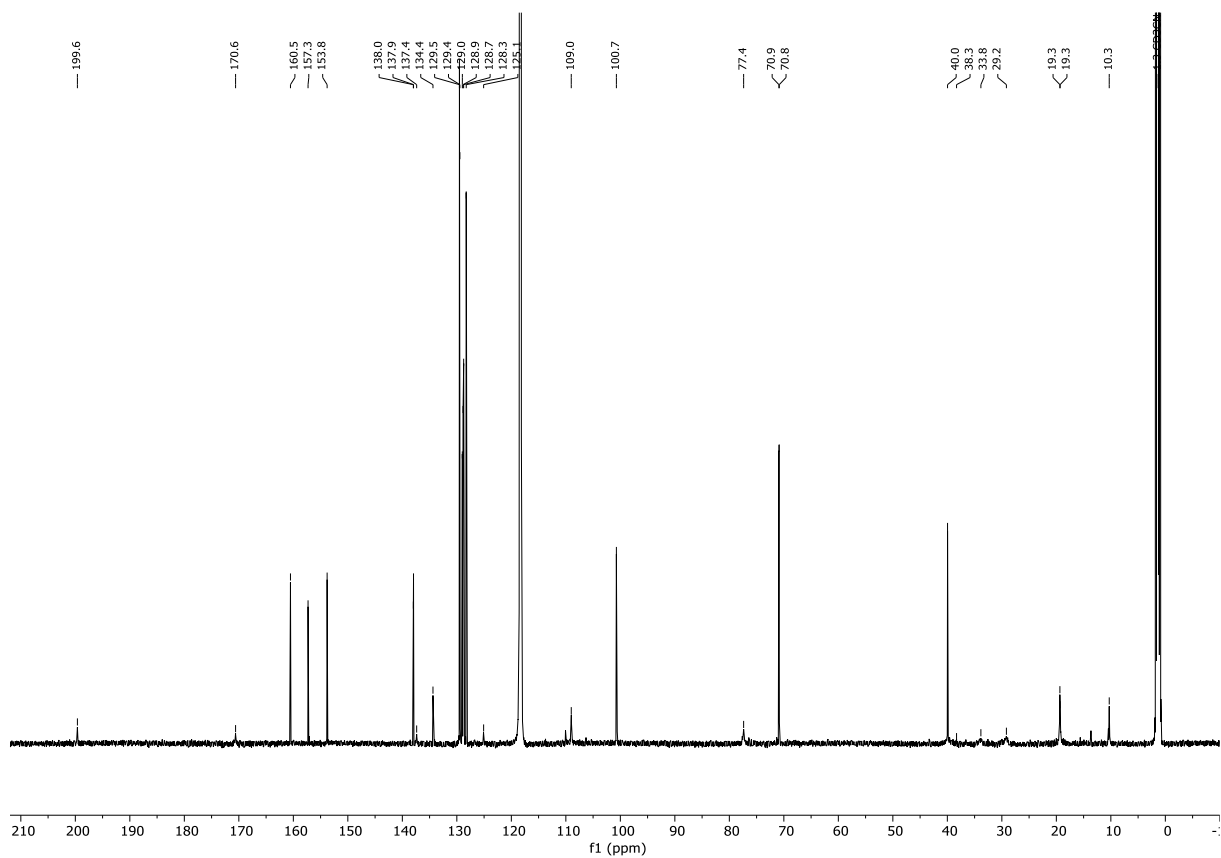


Abbildung 7.264: ¹³C{¹H}-NMR (MeCN-d₃, 151 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**111**).

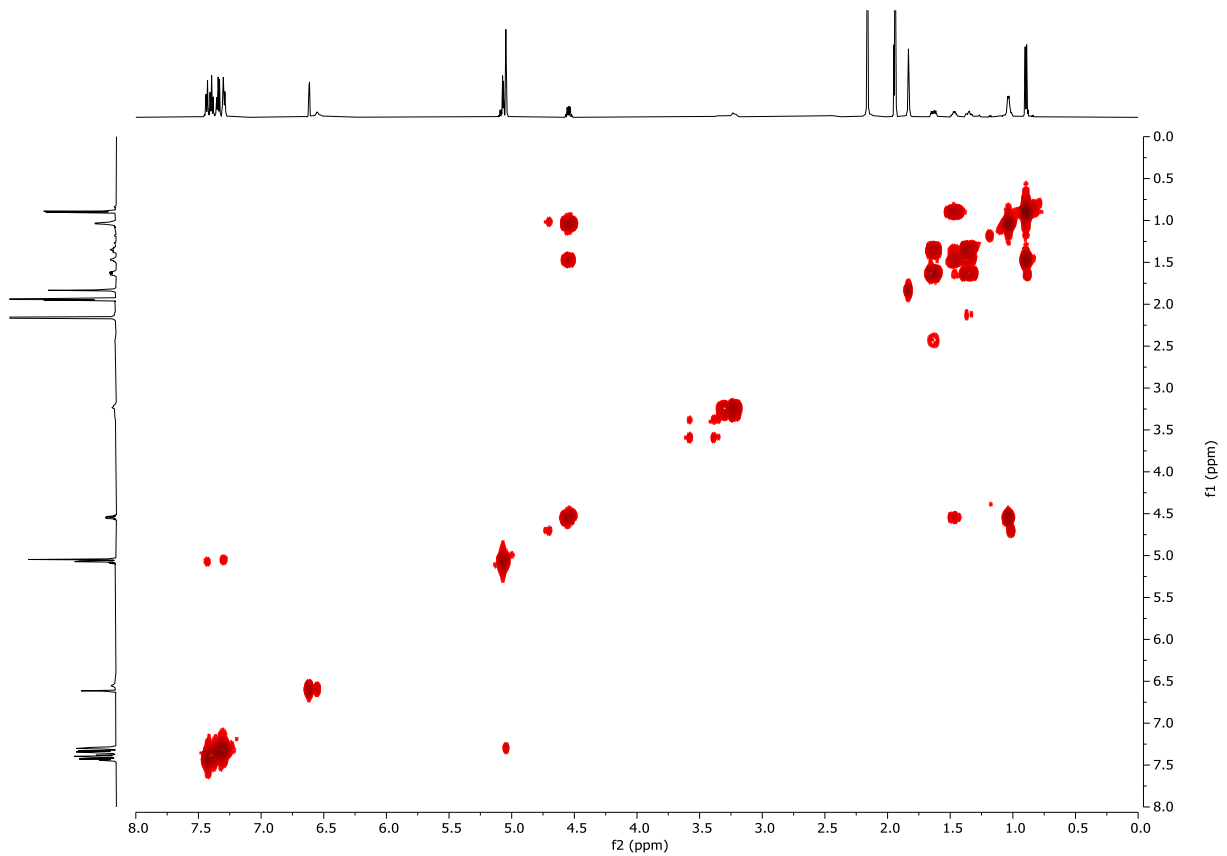


Abbildung 7.265: ^1H - ^1H -COSY (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**111**).

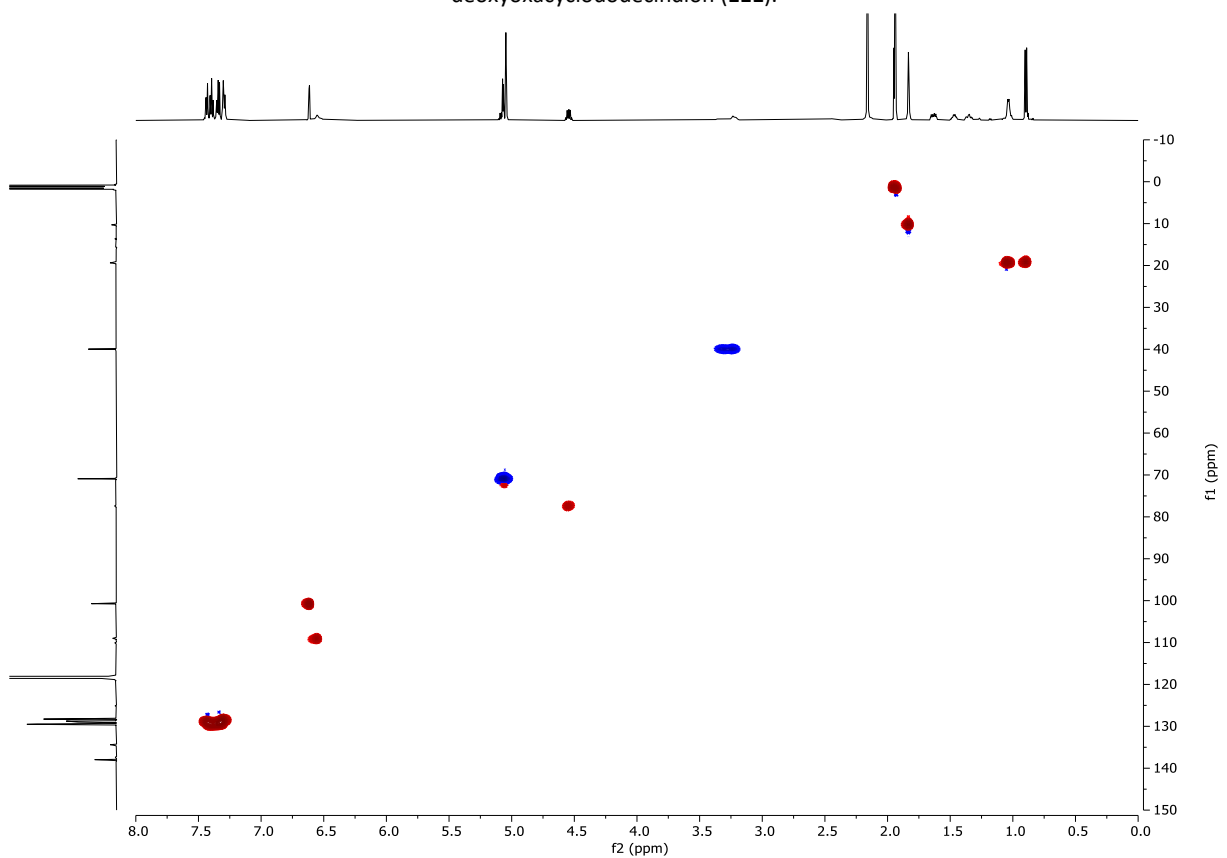


Abbildung 7.266: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**111**).

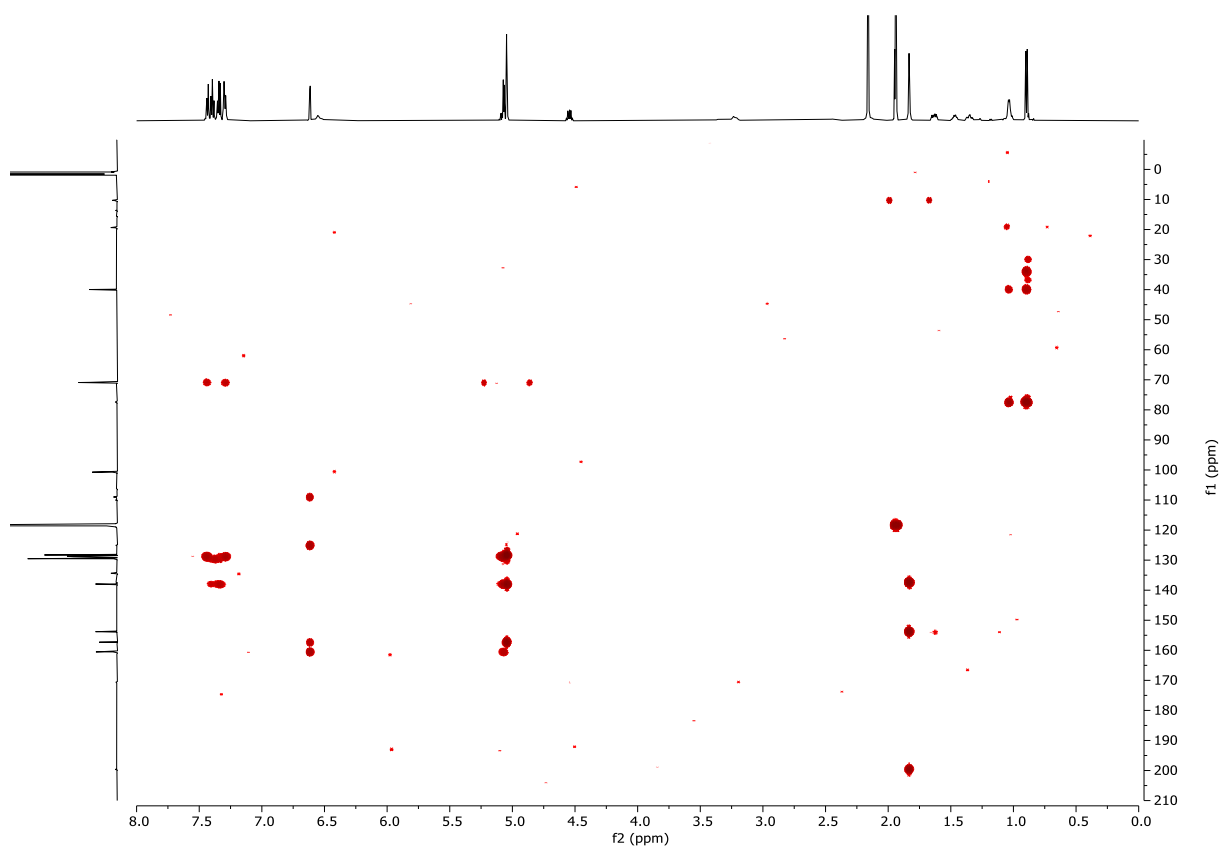


Abbildung 7.267: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**111**).

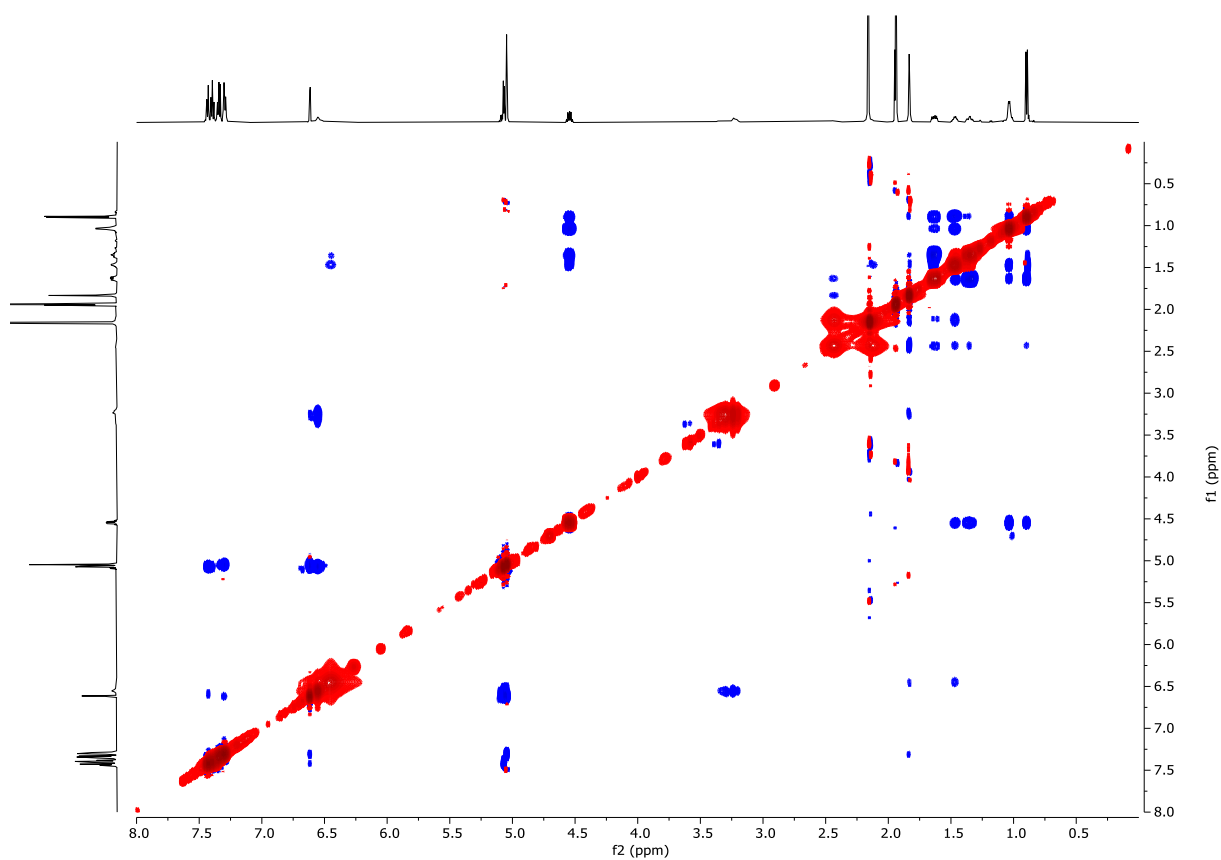


Abbildung 7.268: ^1H - ^1H -NOESY (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**111**).

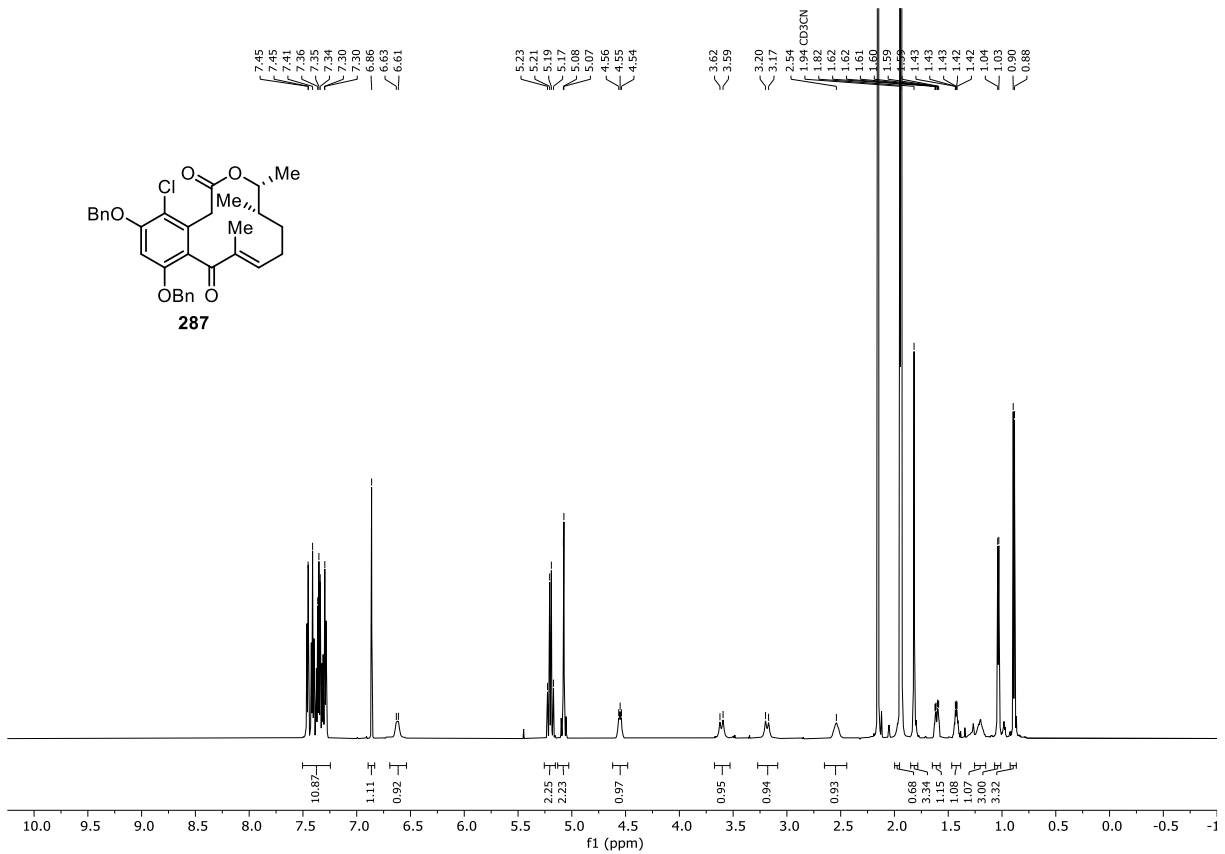


Abbildung 7.269: ¹H-NMR (MeCN-d₃, 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**287**).

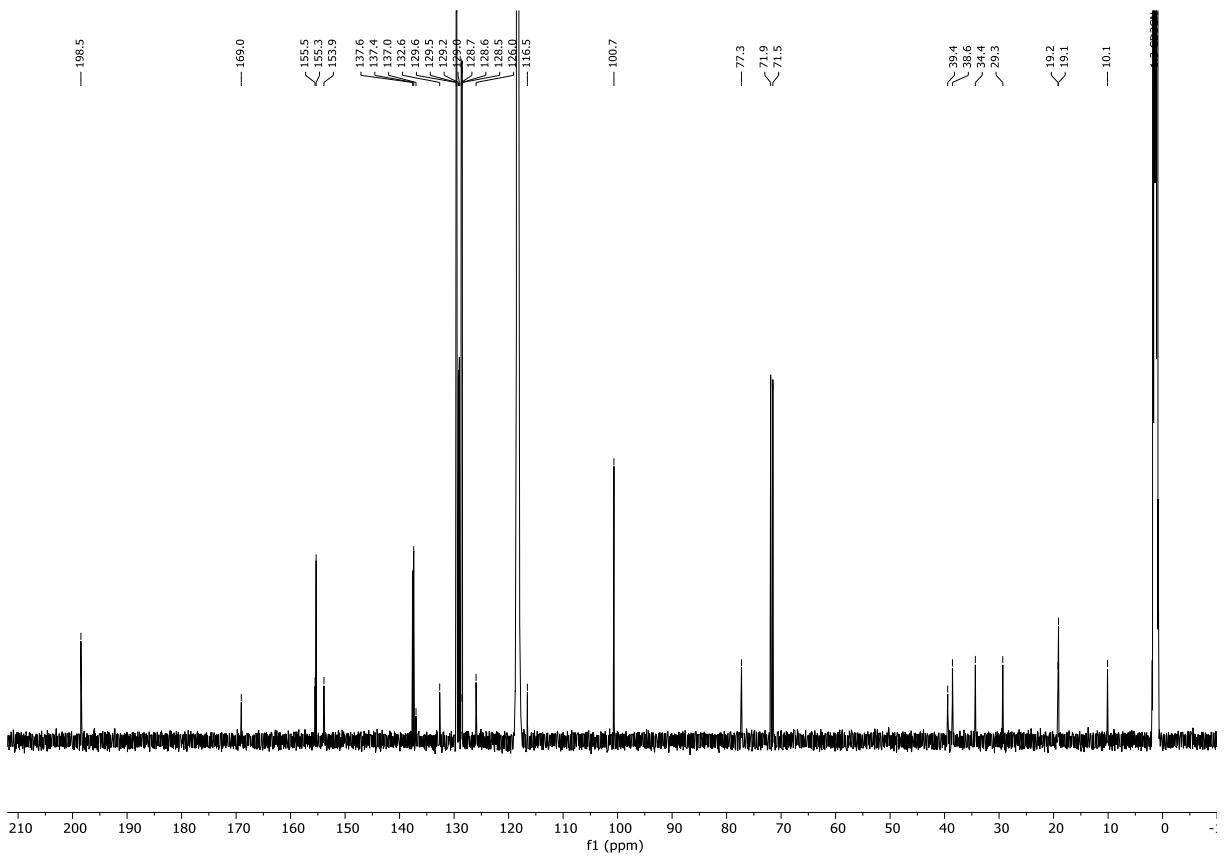


Abbildung 7.270: ¹³C{¹H}-NMR (MeCN-d₃, 151 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**287**).

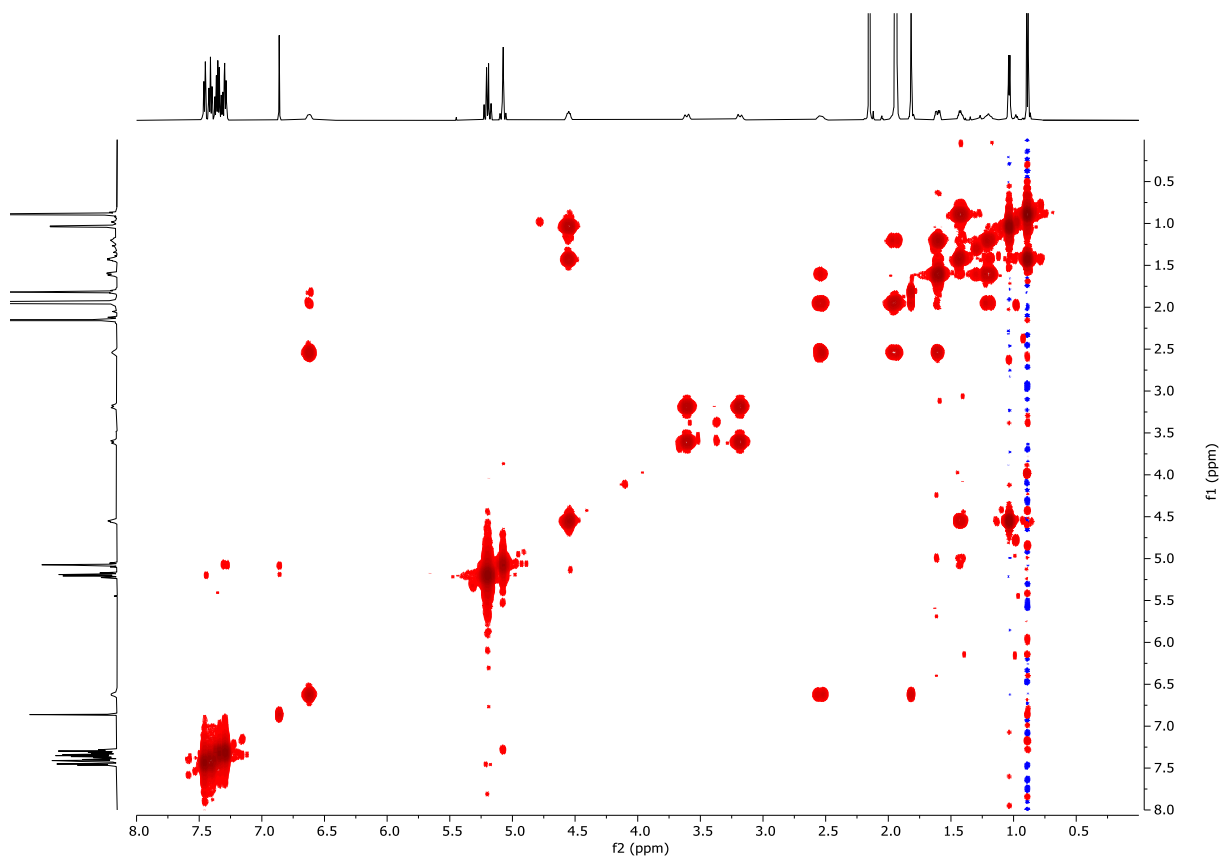


Abbildung 7.271: ^1H - ^1H -COSY (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**287**).

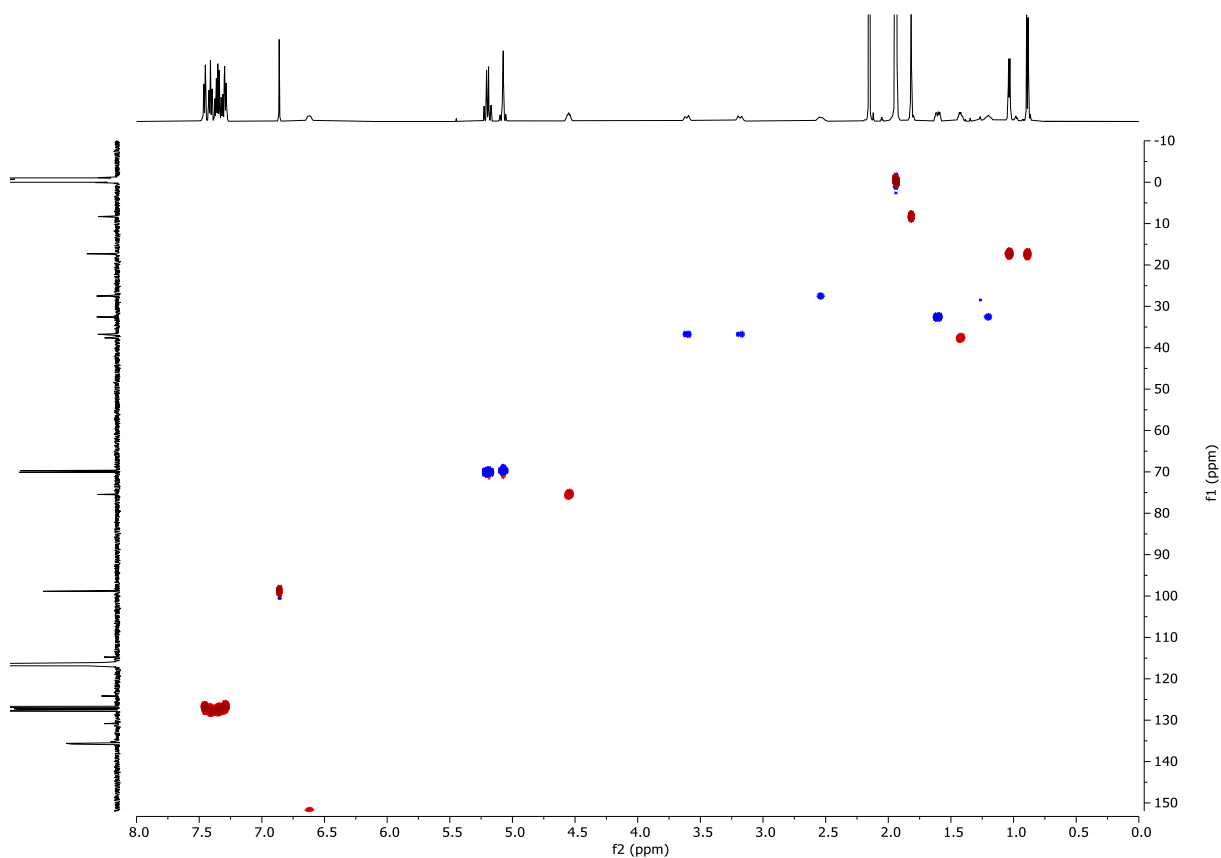


Abbildung 7.272: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**287**).

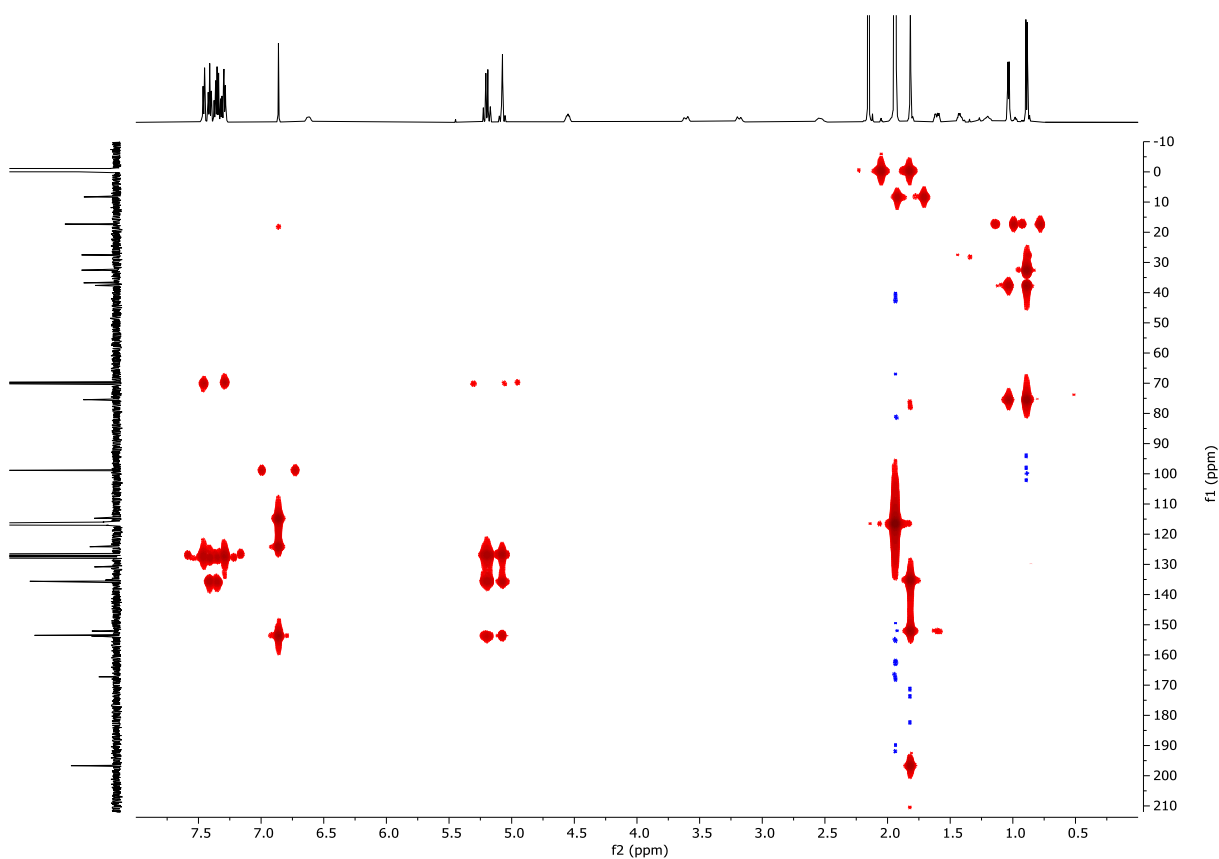


Abbildung 7.273: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**287**).

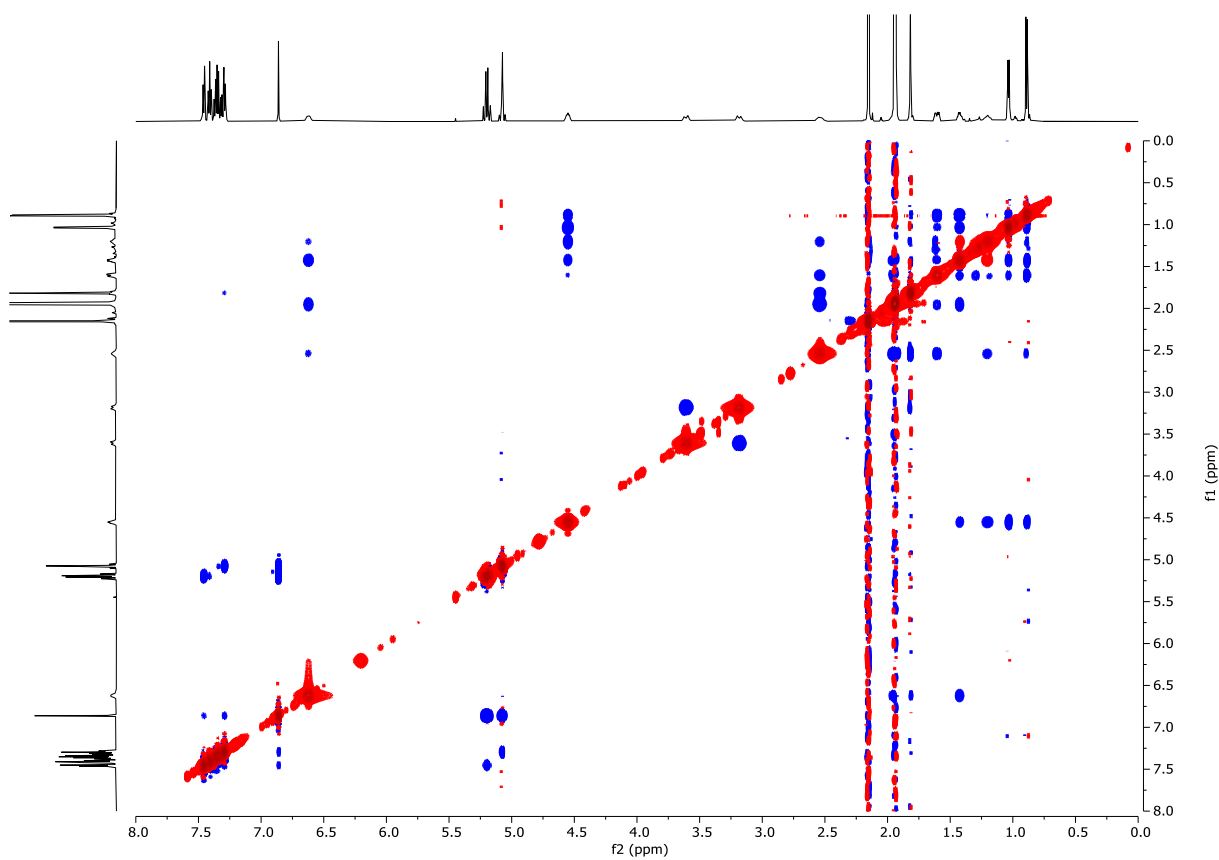
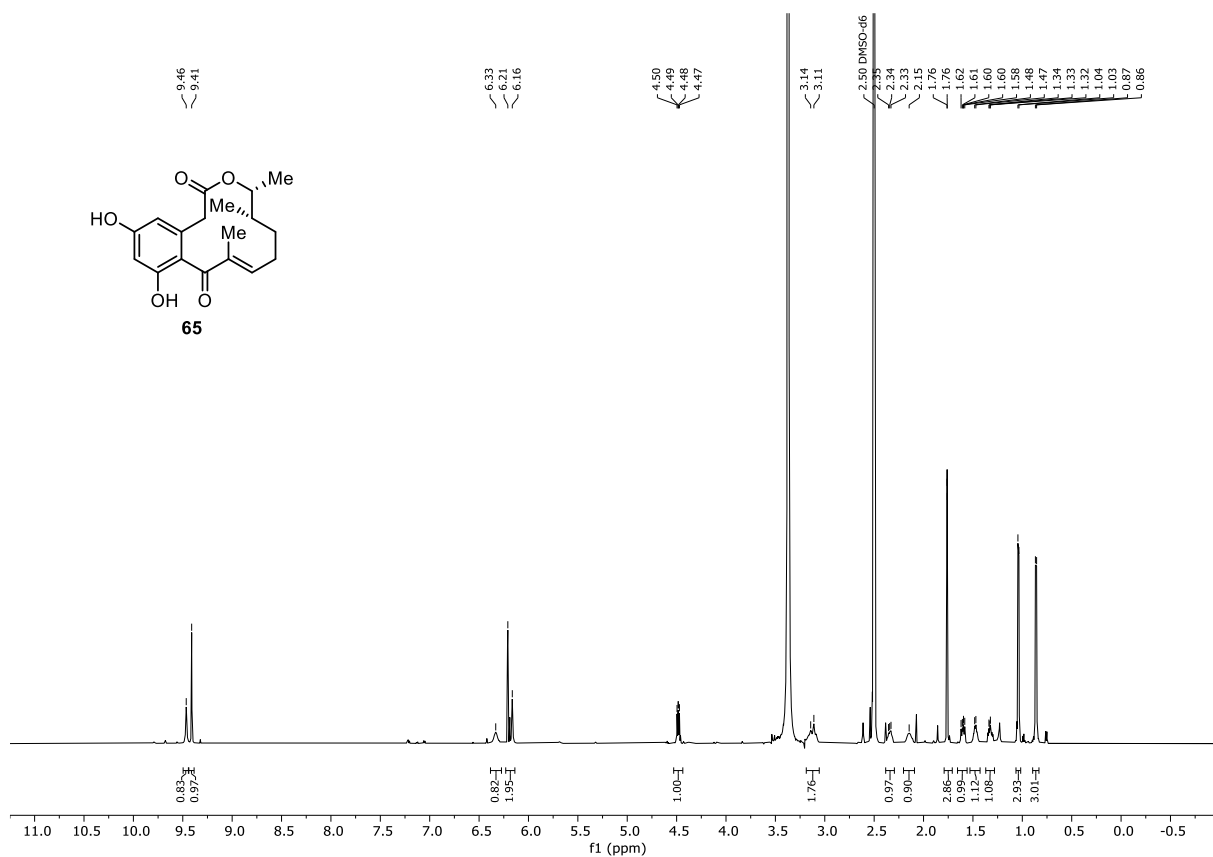
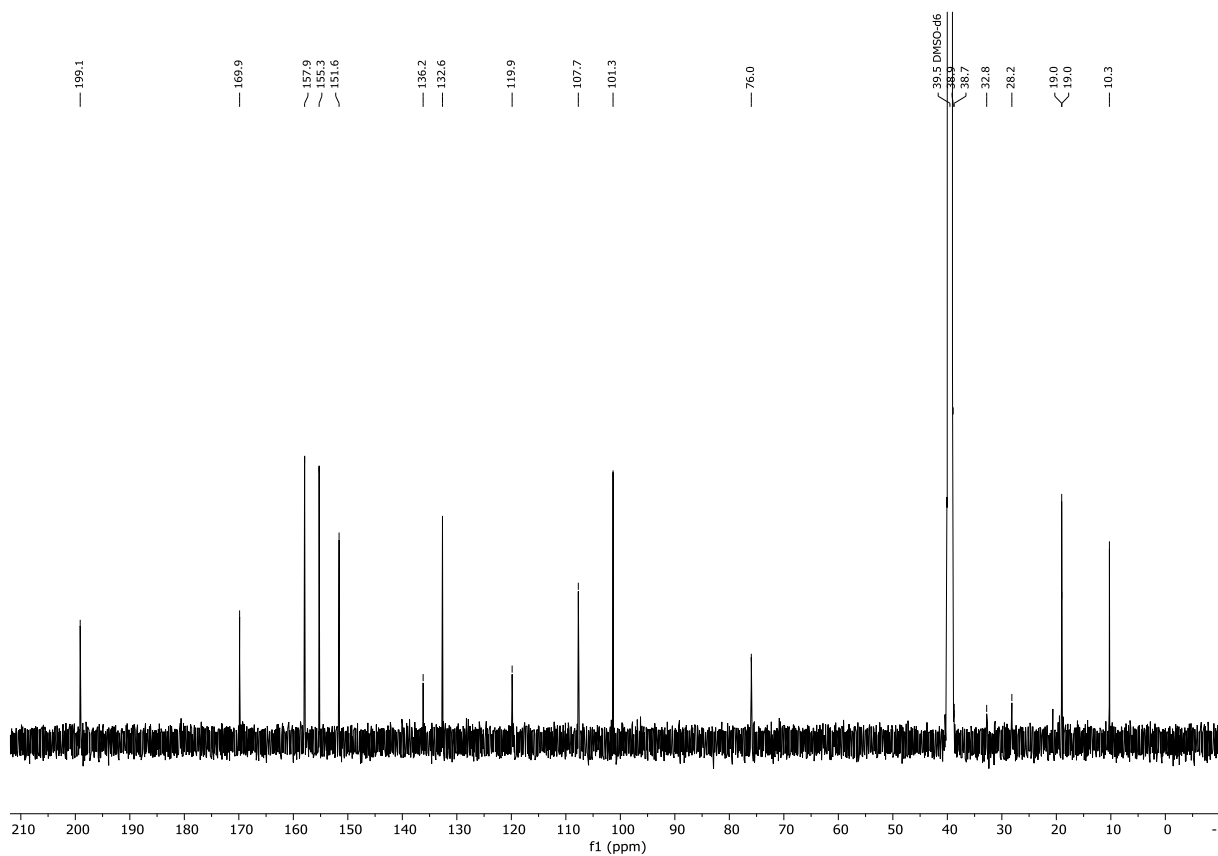


Abbildung 7.274: ^1H - ^1H -NOESY (MeCN- d_3 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-deoxyoxacyclododecindion (**287**).

Abbildung 7.275: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz, 296 K) von (14S,15R)-4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**65**).Abbildung 7.276: ¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz, 296 K) von (14S,15R)-4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**65**).

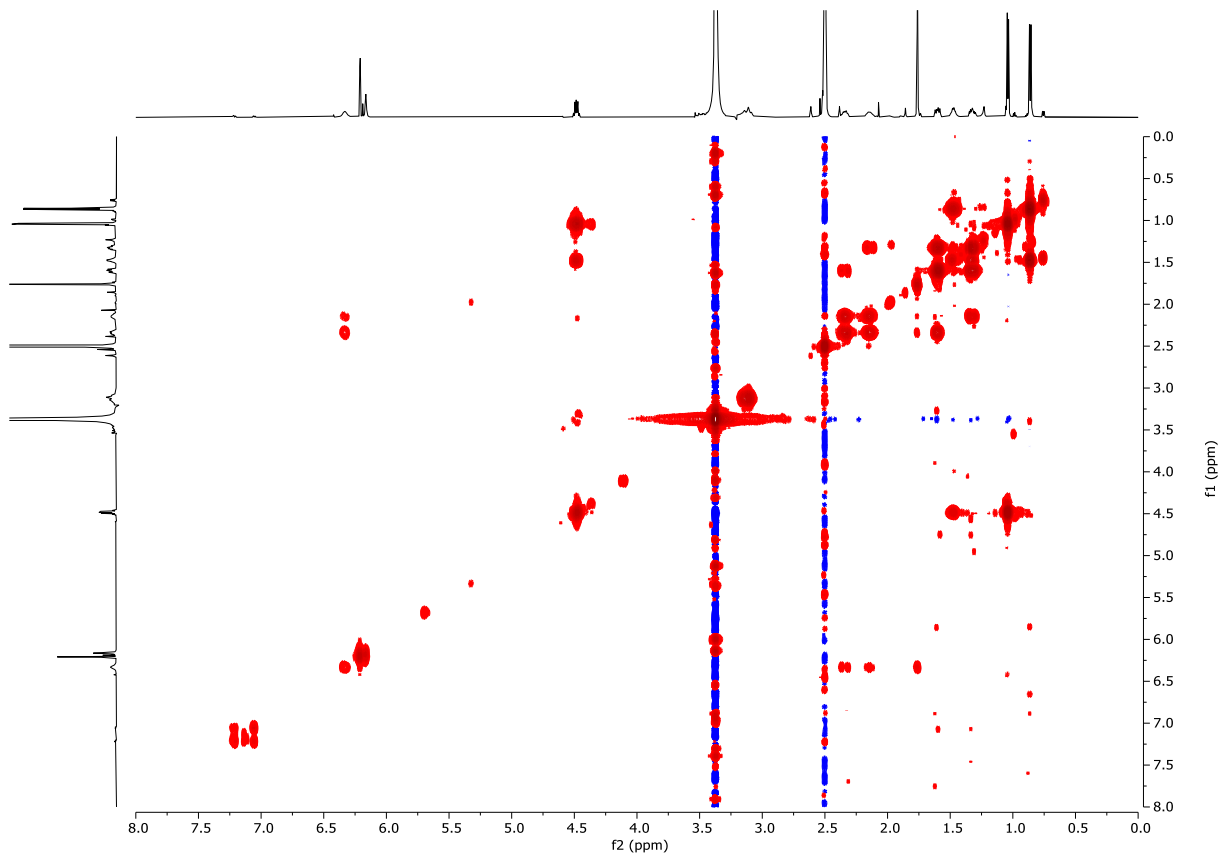


Abbildung 7.277: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecin (**65**).

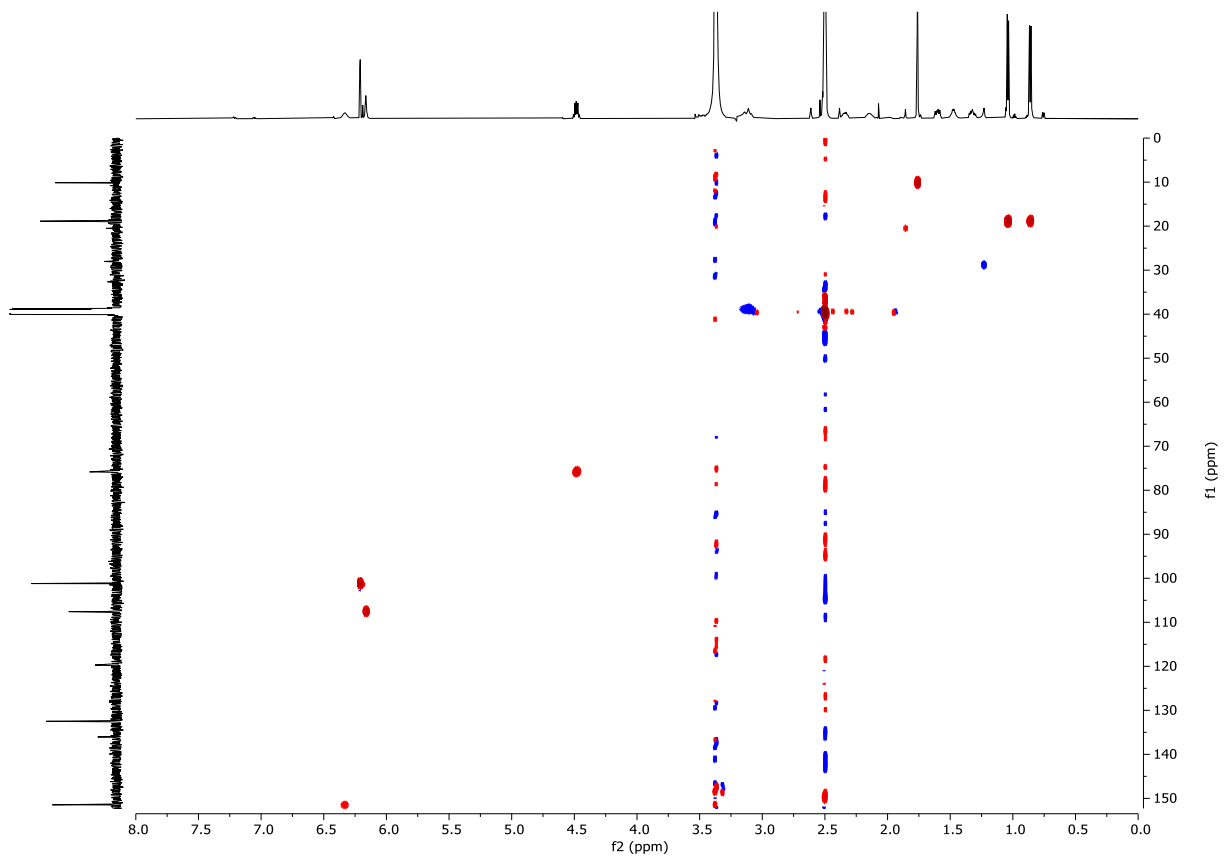


Abbildung 7.278: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecin (**65**).

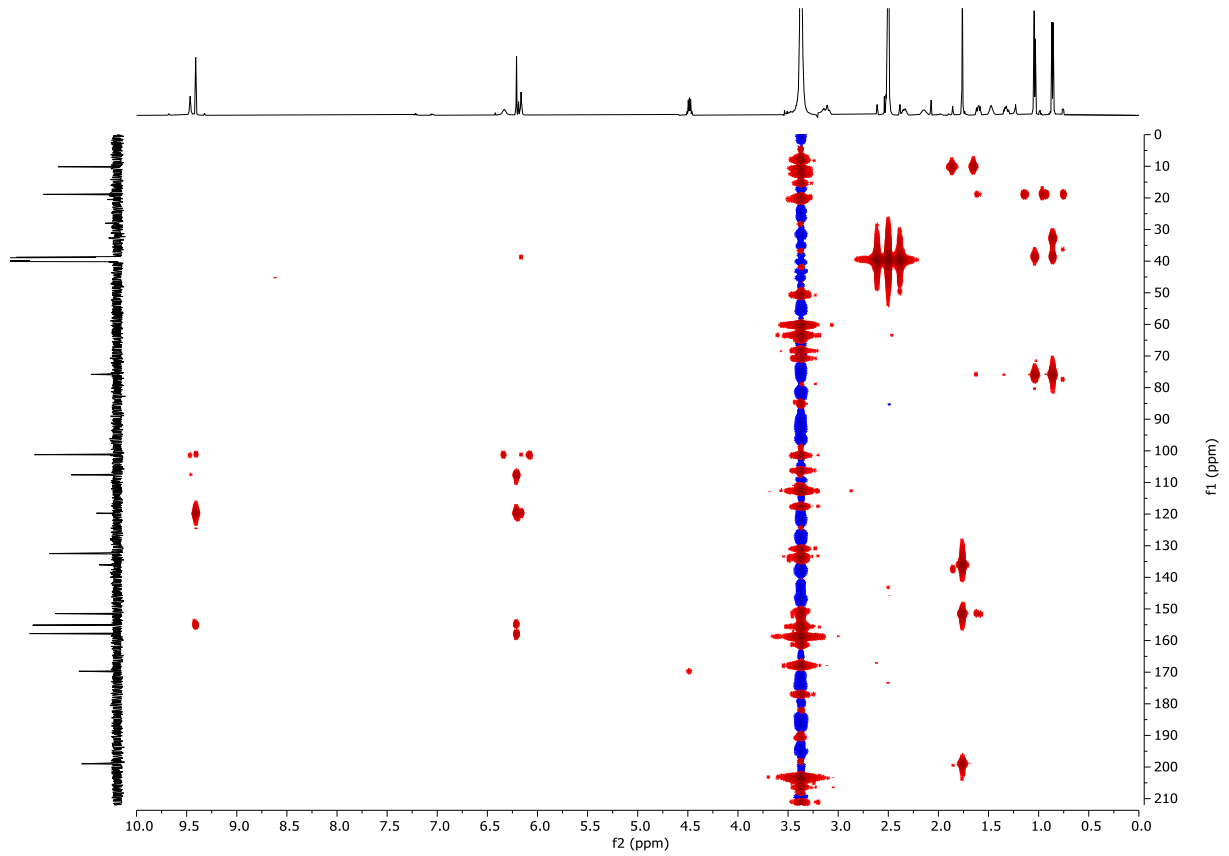


Abbildung 7.279: $^1\text{H}-^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14S,15R)-4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**65**).

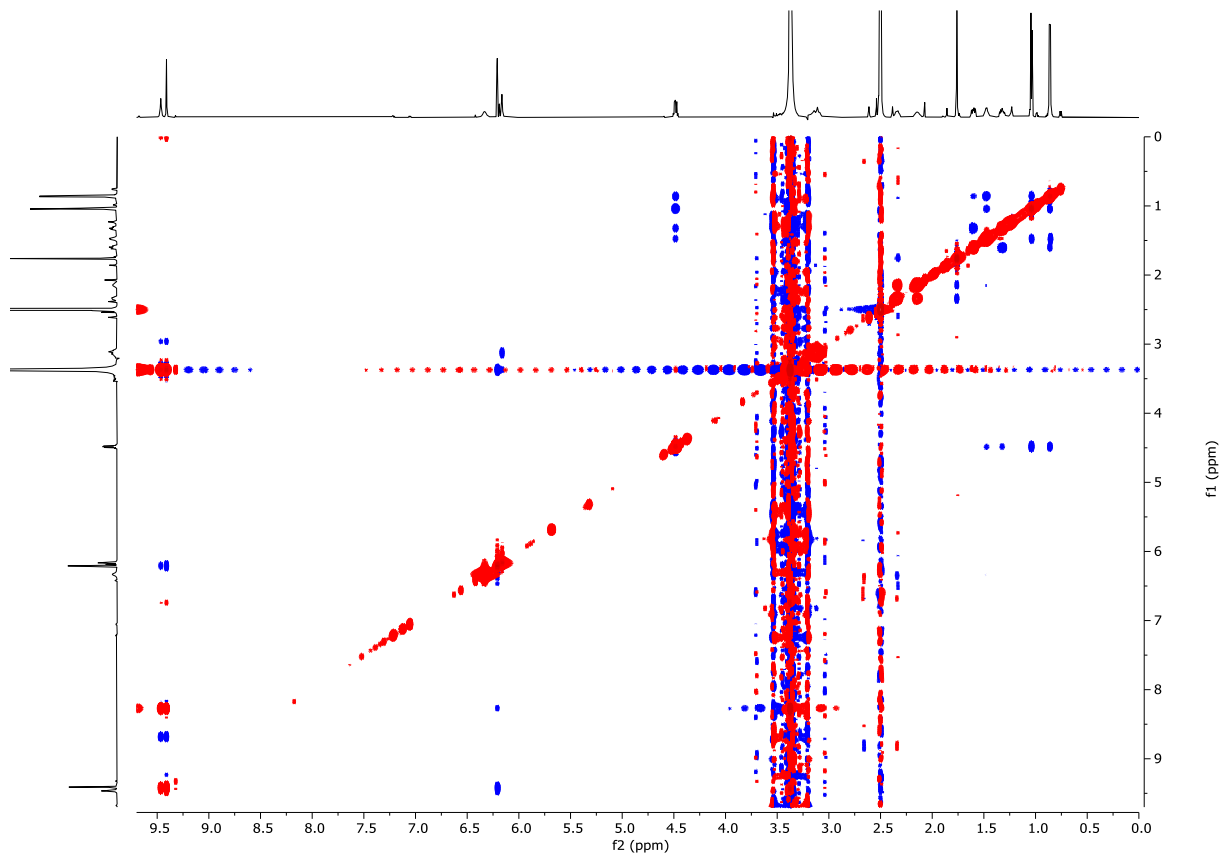
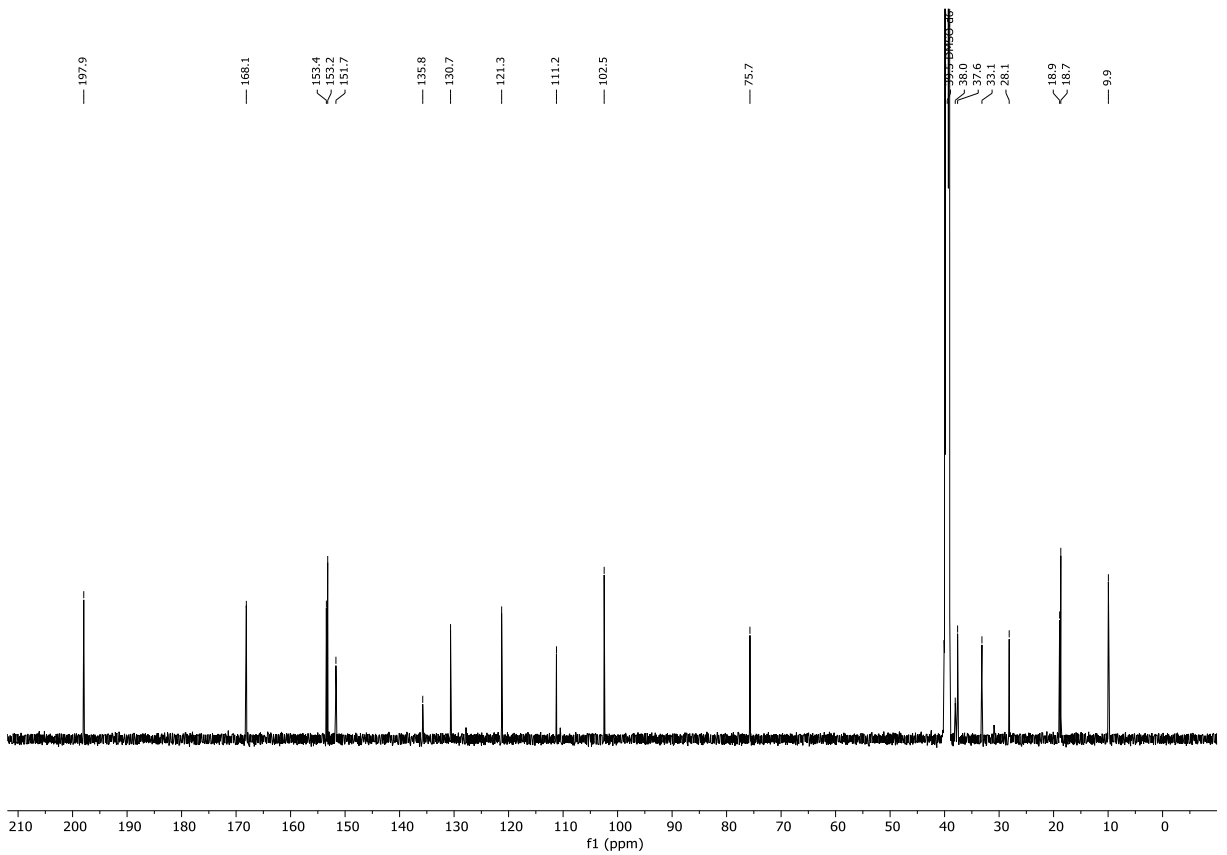
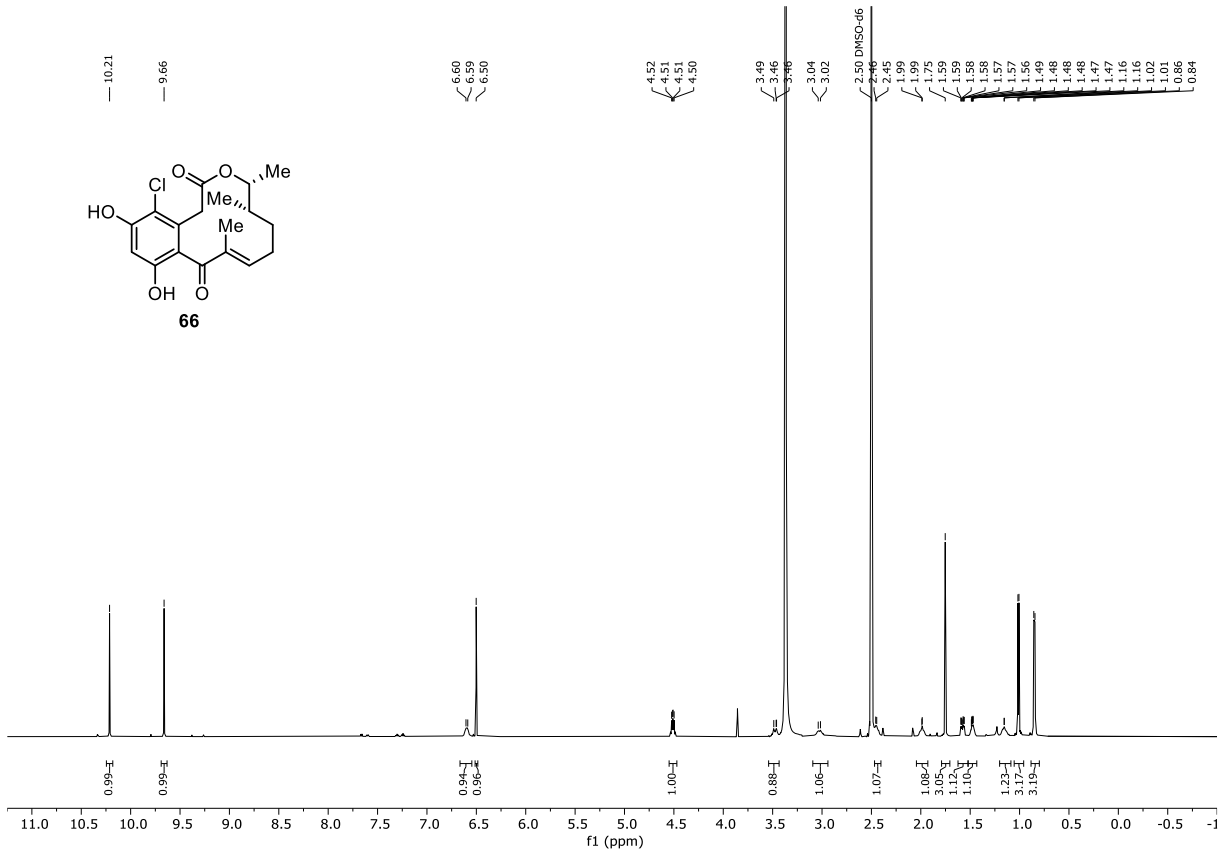


Abbildung 7.280: $^1\text{H}-^1\text{H}$ -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14S,15R)-4-Dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**65**).



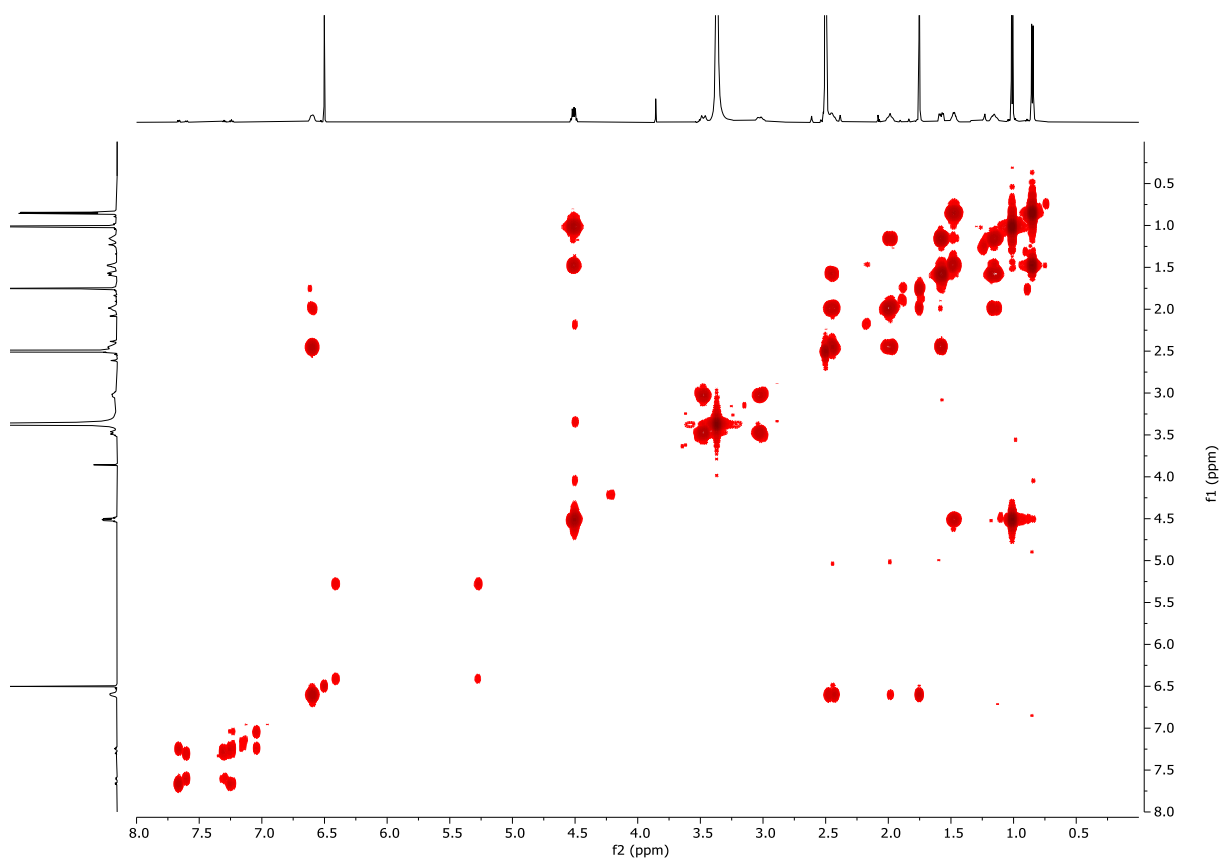


Abbildung 7.283: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-14-Deoxyoxacyclododecindion (**66**).

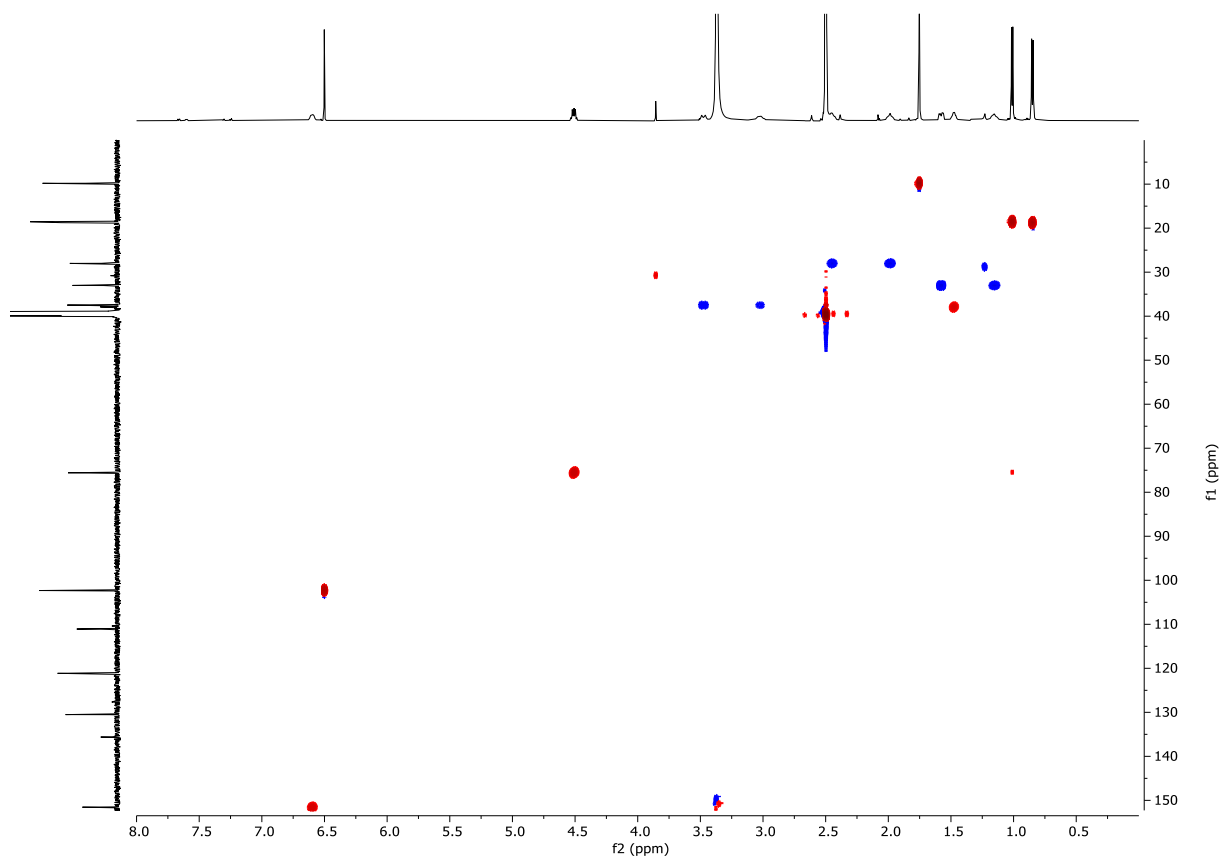


Abbildung 7.284: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-14-Deoxyoxacyclododecindion (**66**).

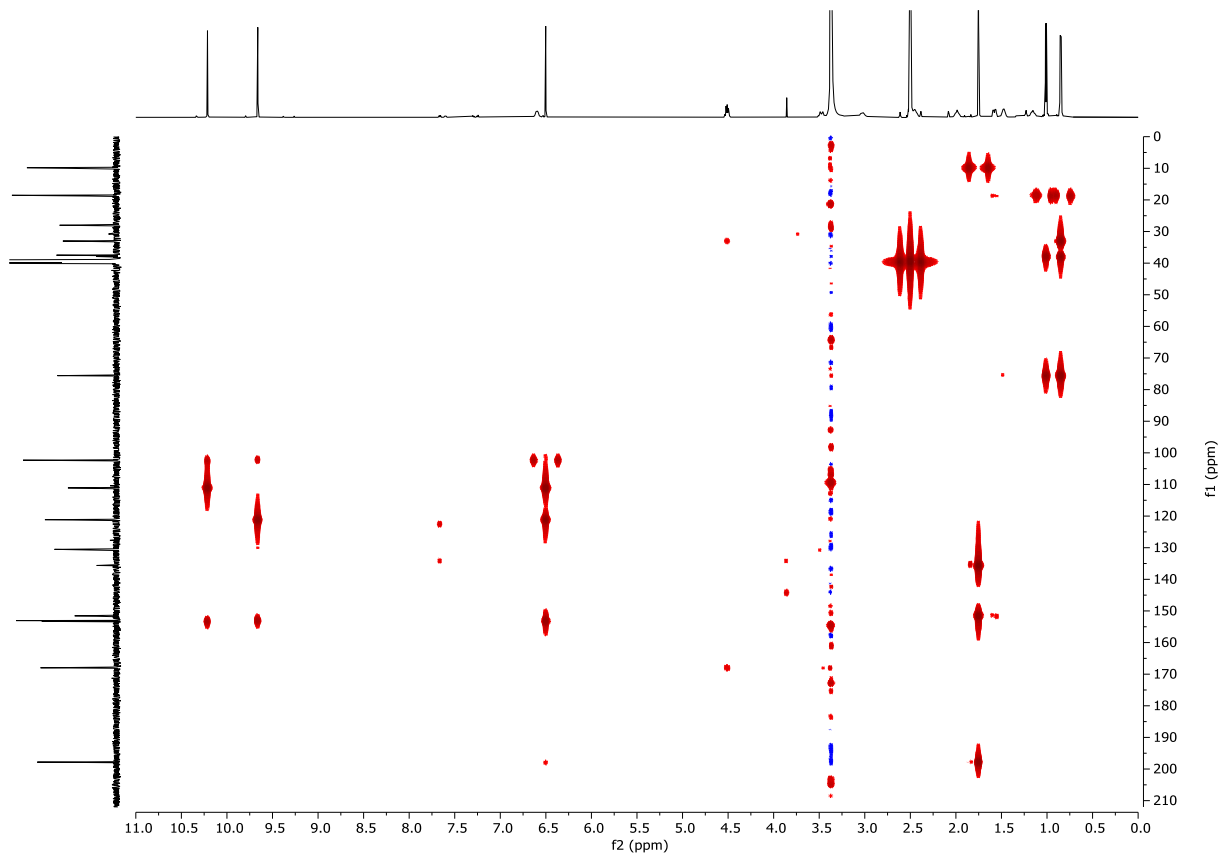


Abbildung 7.285: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-14-Deoxyoxacyclododecindion (**66**).

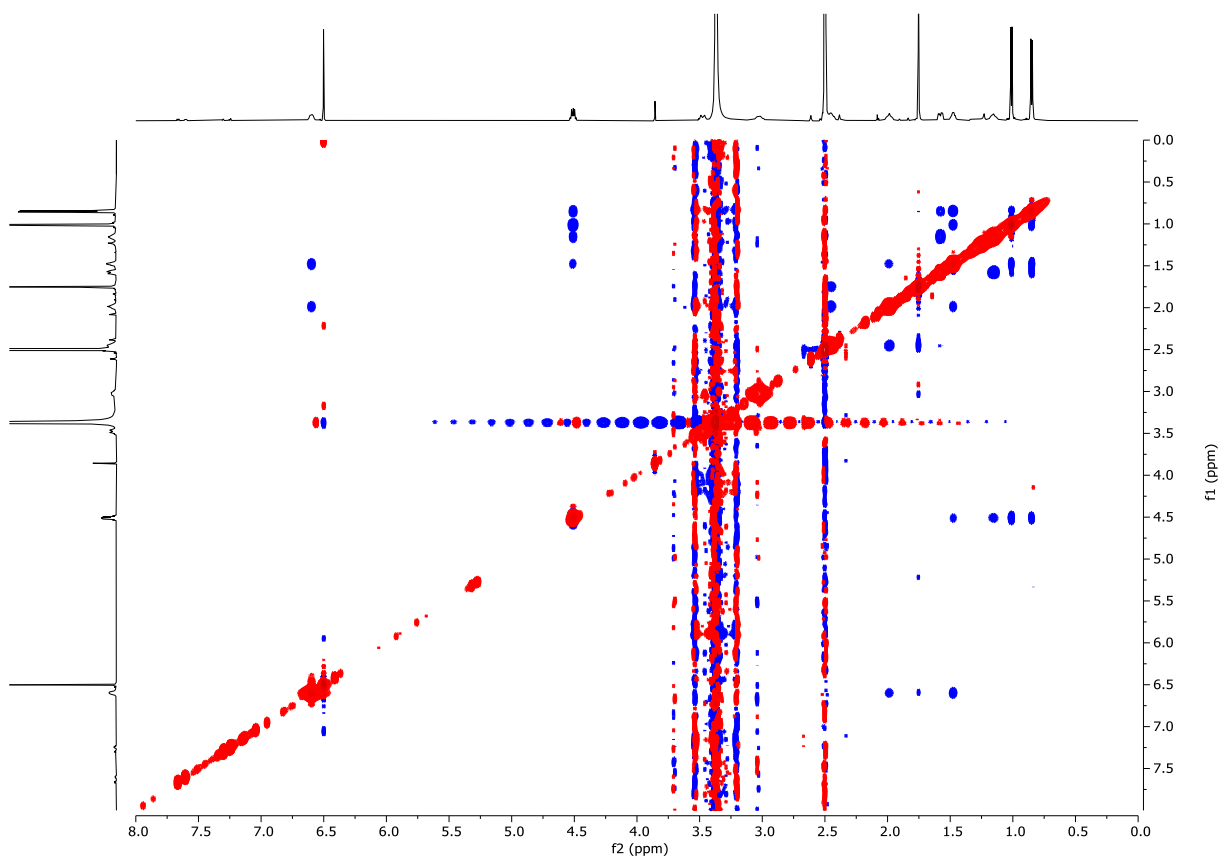


Abbildung 7.286: ^1H - ^1H -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-14-Deoxyoxacyclododecindion (**66**).

7.1.10 NMR-Spektren zu Kapitel 3.2.3

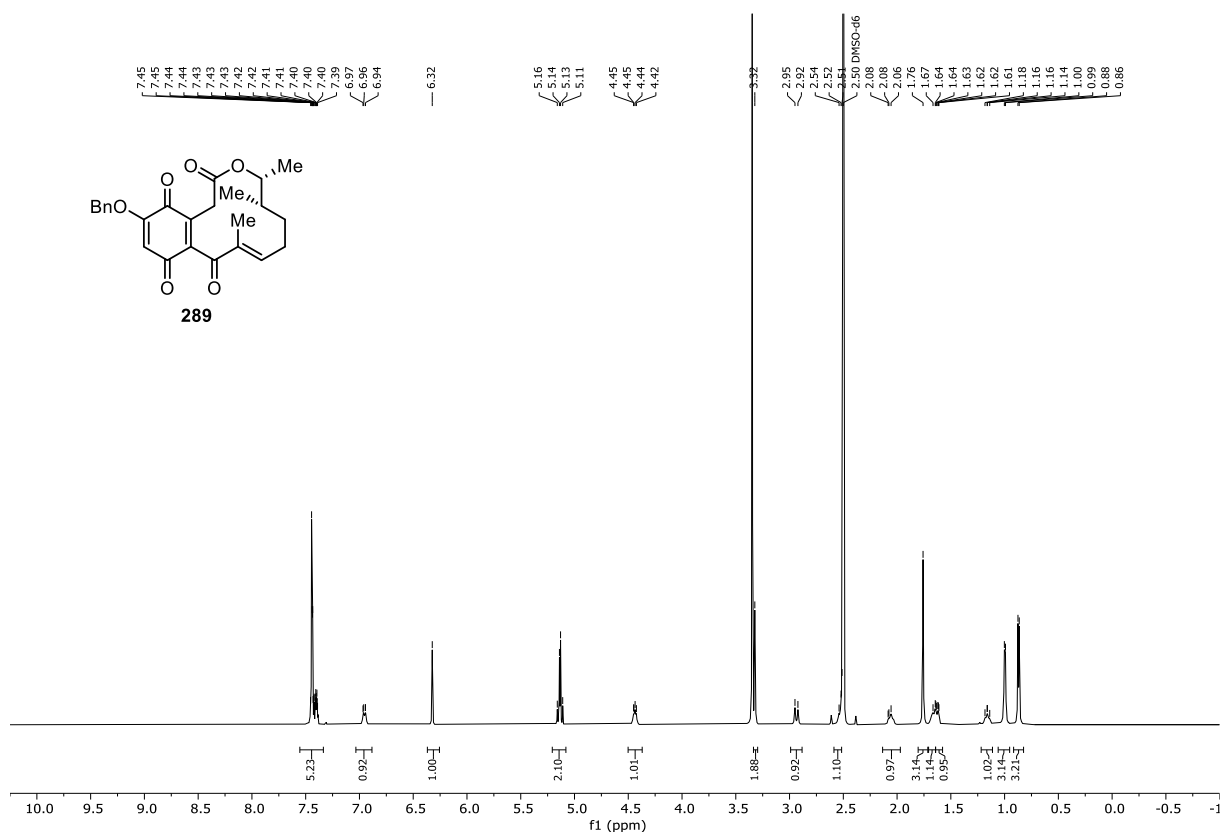


Abbildung 7.287: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz, 296 K) von (4*R*,5*S*,*E*)-13-(Benzyloxy)-4,5,6,9-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-benzo[*d*][1]-oxacyclododecin-2,10,11,14(1*H*)-tetraon (**289**).

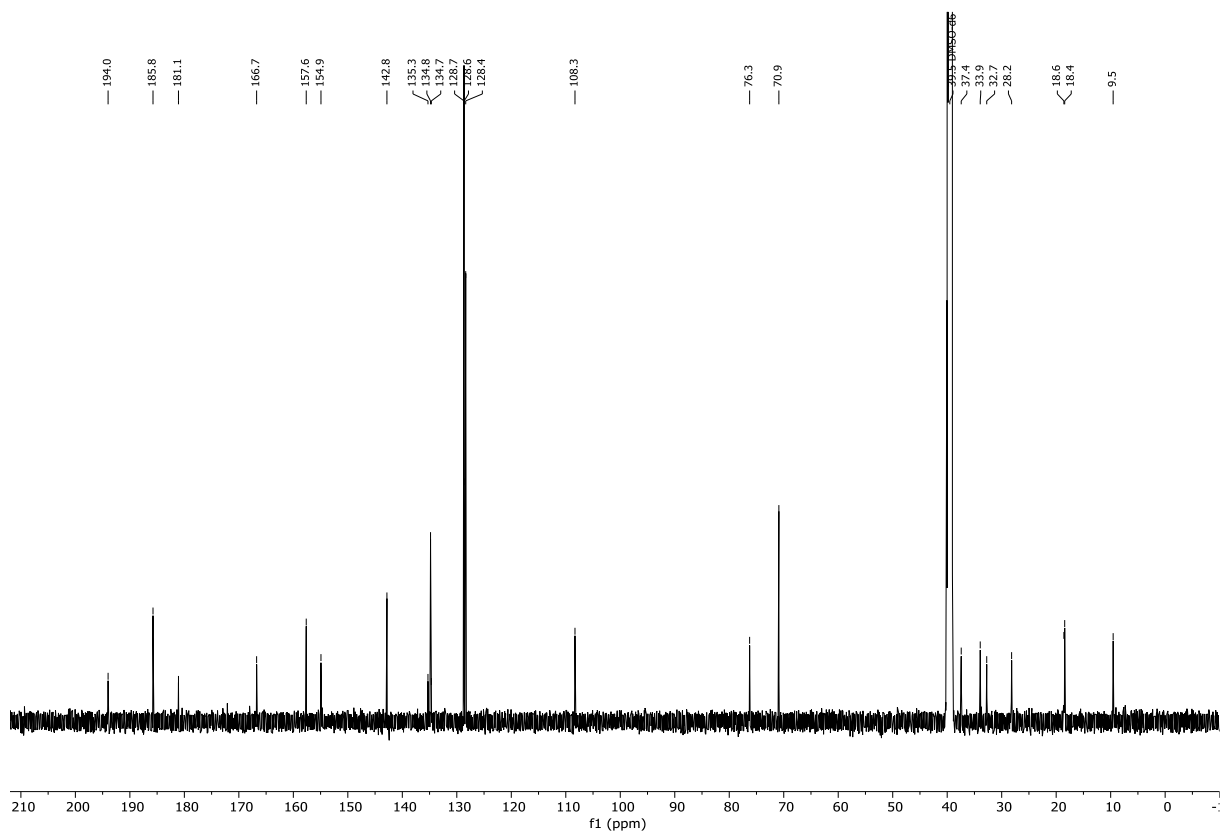


Abbildung 7.288: ¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz, 296 K) von (4*R*,5*S*,*E*)-13-(Benzyloxy)-4,5,6,9-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-benzo[*d*][1]-oxacyclododecin-2,10,11,14(1*H*)-tetraon (**289**).

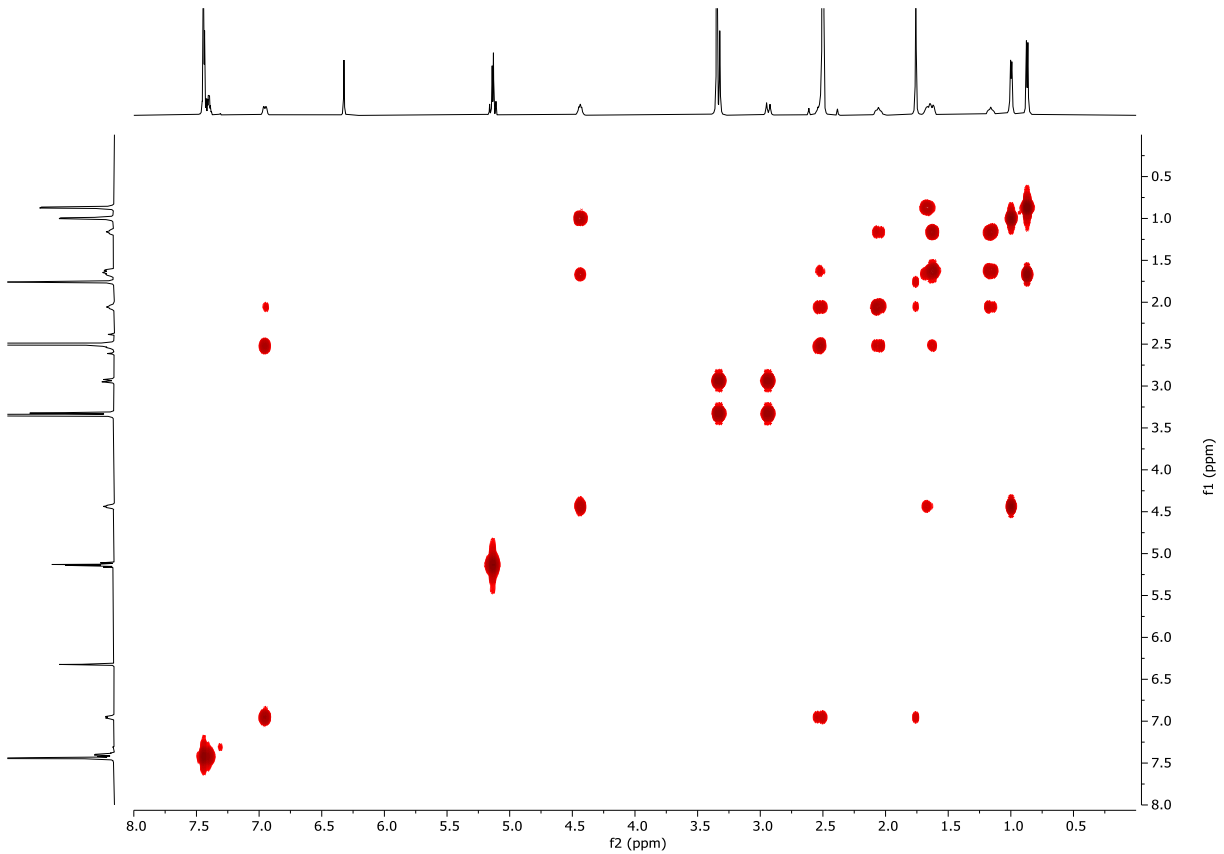


Abbildung 7.289: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (4*R*,5*S*,*E*)-13-(Benzyloxy)-4,5,6,9-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-benzo[*d*][1]-oxacyclododecin-2,10,11,14(1*H*)-tetraon (**289**).

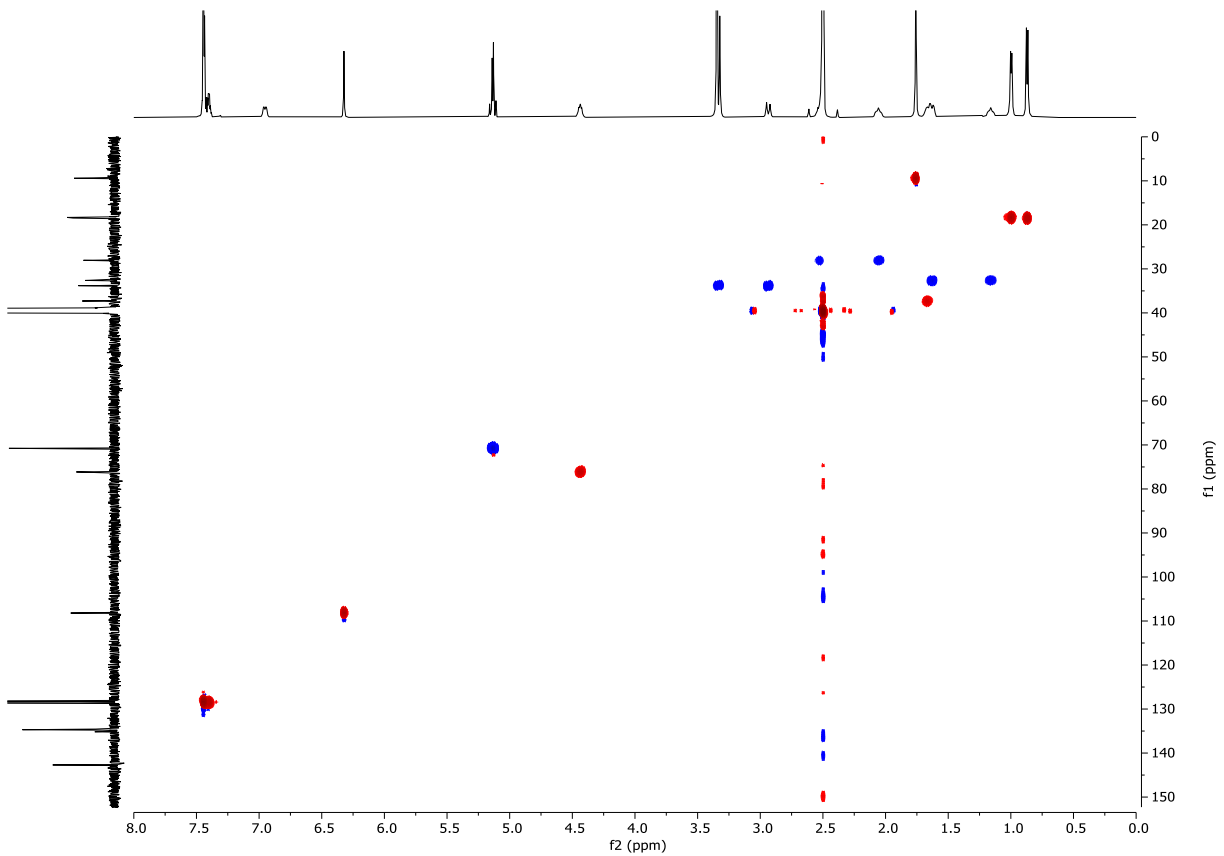


Abbildung 7.290: ^1H - ^{13}C -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (4*R*,5*S*,*E*)-13-(Benzyloxy)-4,5,6,9-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-benzo[*d*][1]-oxacyclododecin-2,10,11,14(1*H*)-tetraon (**289**).

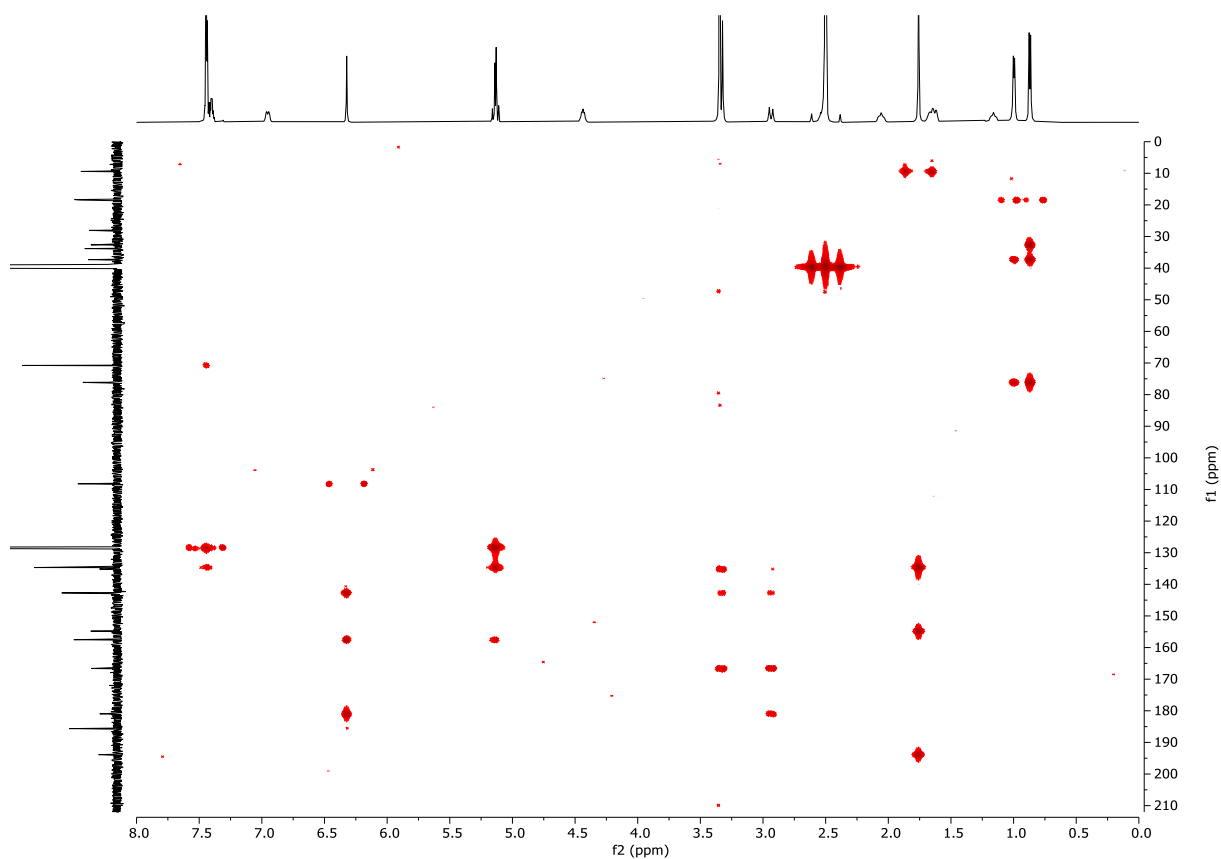


Abbildung 7.291: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (4*R*,5*S*,*E*)-13-(Benzyloxy)-4,5,6,9-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-benzo[*d*][1]-oxacyclododecin-2,10,11,14(1*H*)-tetraon (**289**).

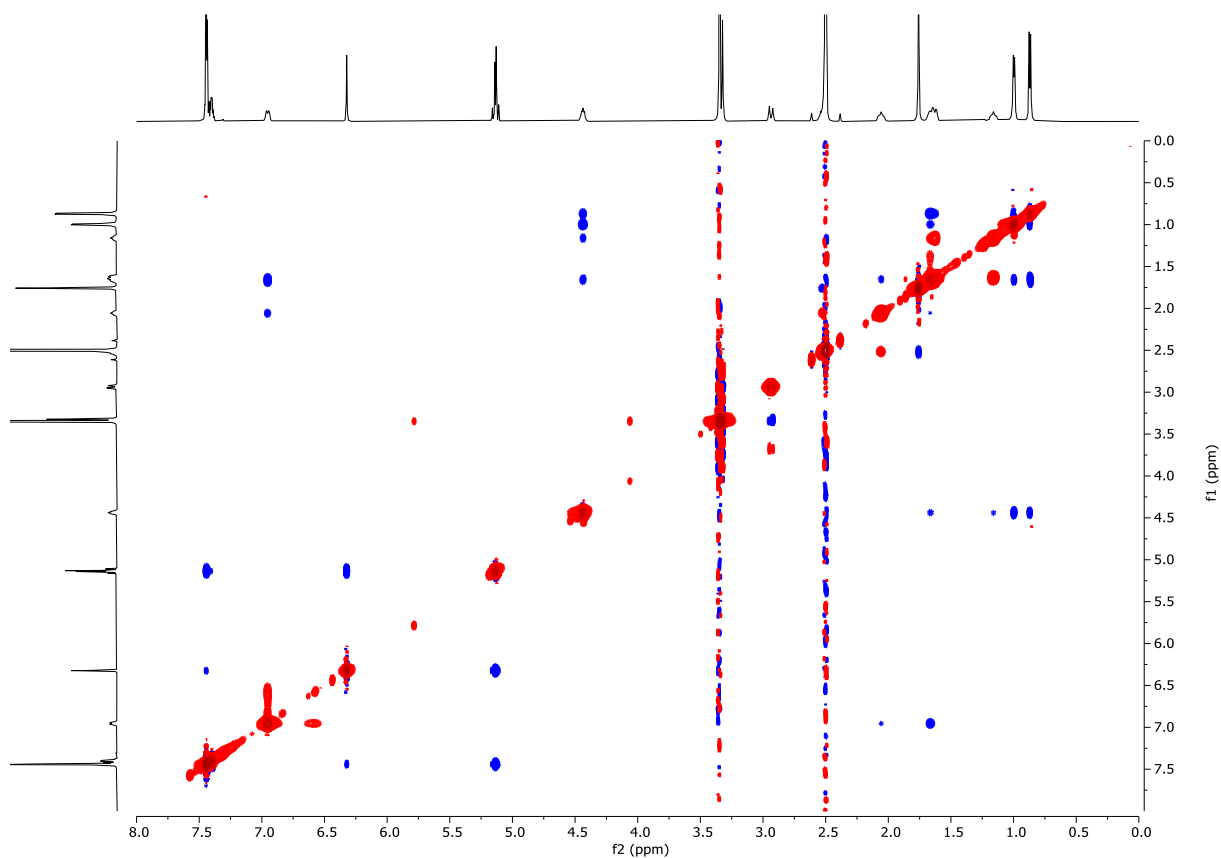


Abbildung 7.292: ^1H - ^1H -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (4*R*,5*S*,*E*)-13-(Benzyloxy)-4,5,6,9-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-benzo[*d*][1]-oxacyclododecin-2,10,11,14(1*H*)-tetraon (**289**).

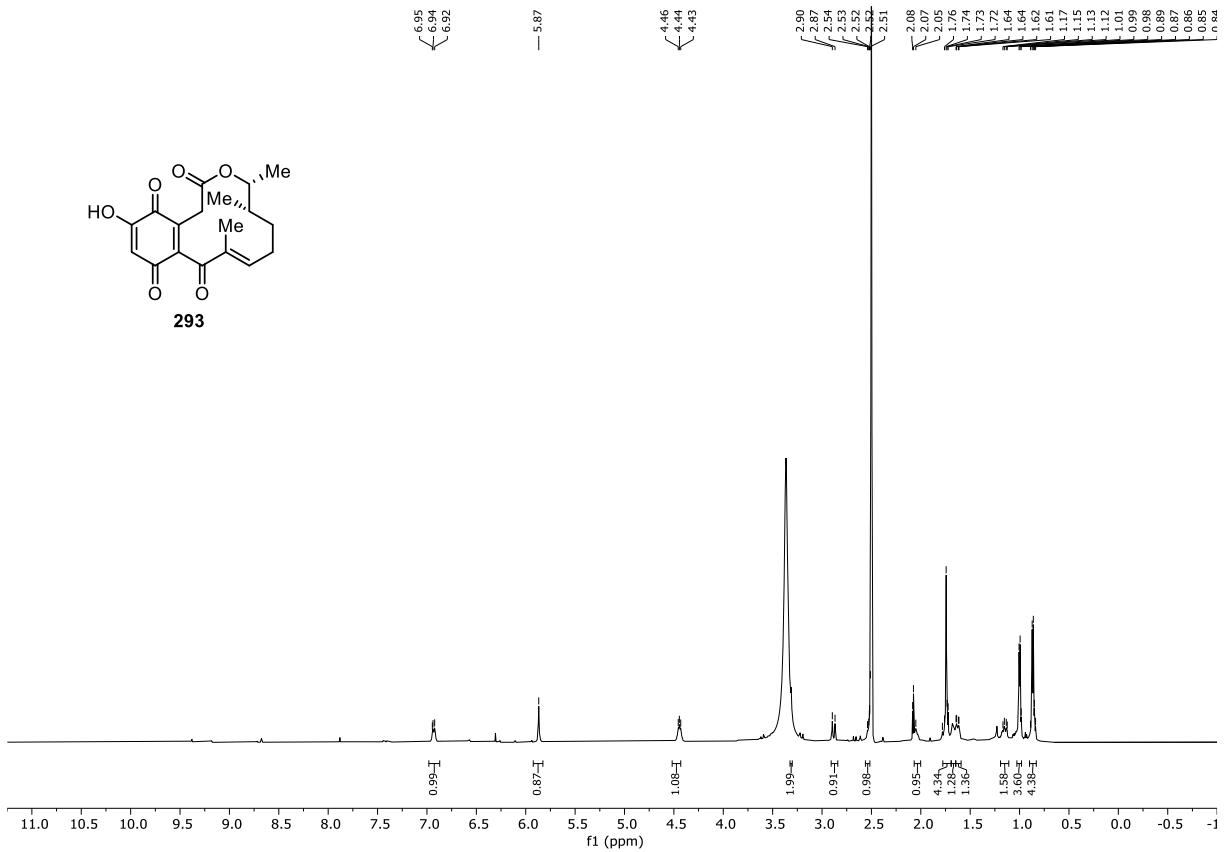


Abbildung 7.293: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz, 296 K) von (4*R*,5*S*,*E*)-13-Hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-benzo[*d*][1]-oxacyclododecin-2,10,11,14(1*H*)-tetraone (**293**).

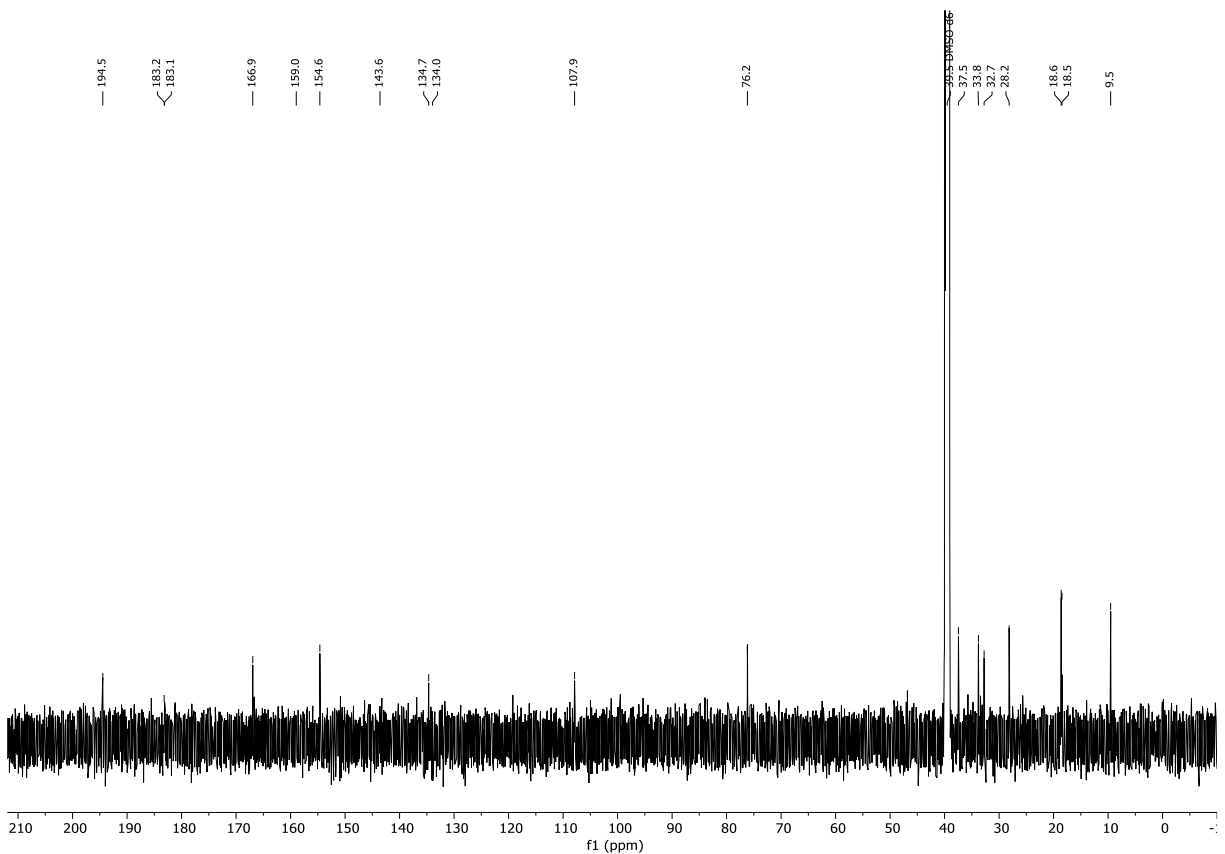


Abbildung 7.294: ¹³C(¹H)-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz, 296 K) von (4*R*,5*S*,*E*)-13-Hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-benzo[*d*][1]-oxacyclododecin-2,10,11,14(1*H*)-tetraone (**293**).

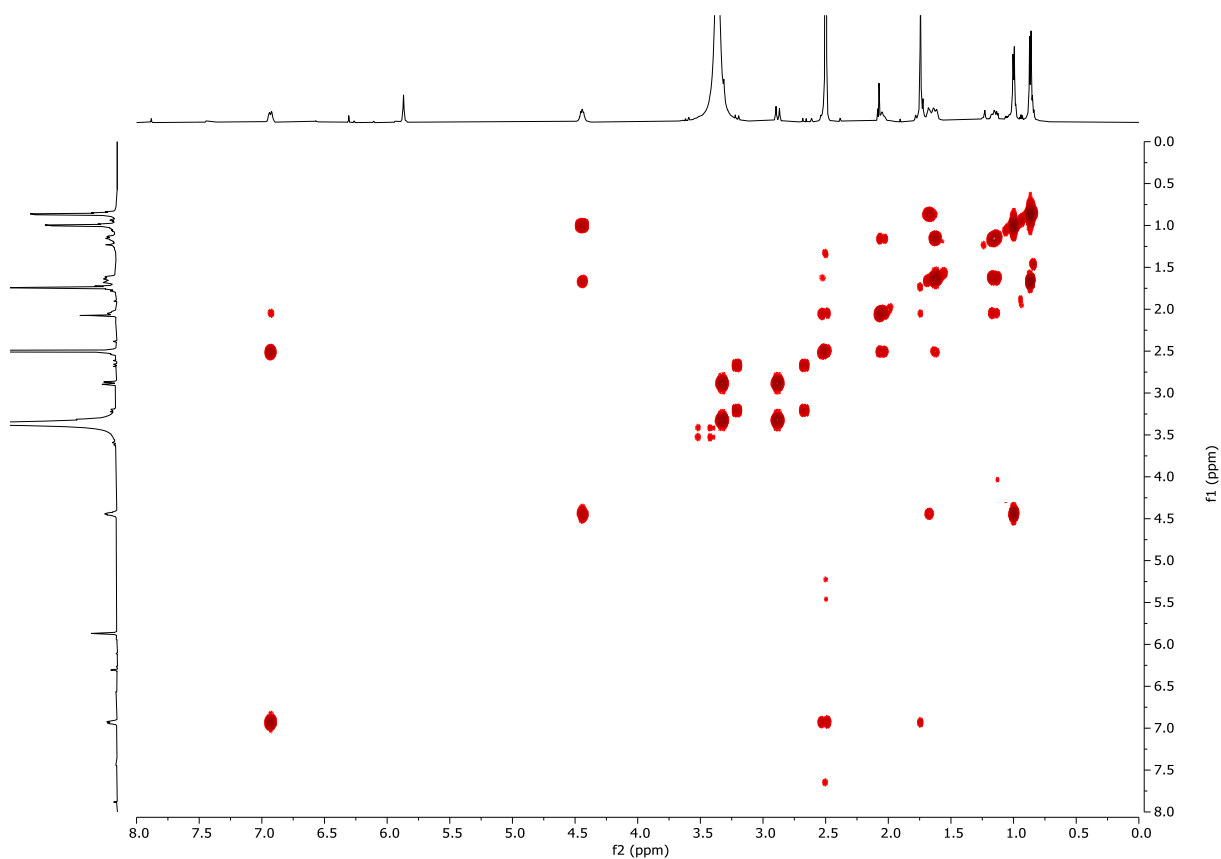


Abbildung 7.295: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (4*R*,5*S*,*E*)-13-Hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-benzo[*d*][1]-oxacyclododecin-2,10,11,14(1*H*)-tetraone (**293**).

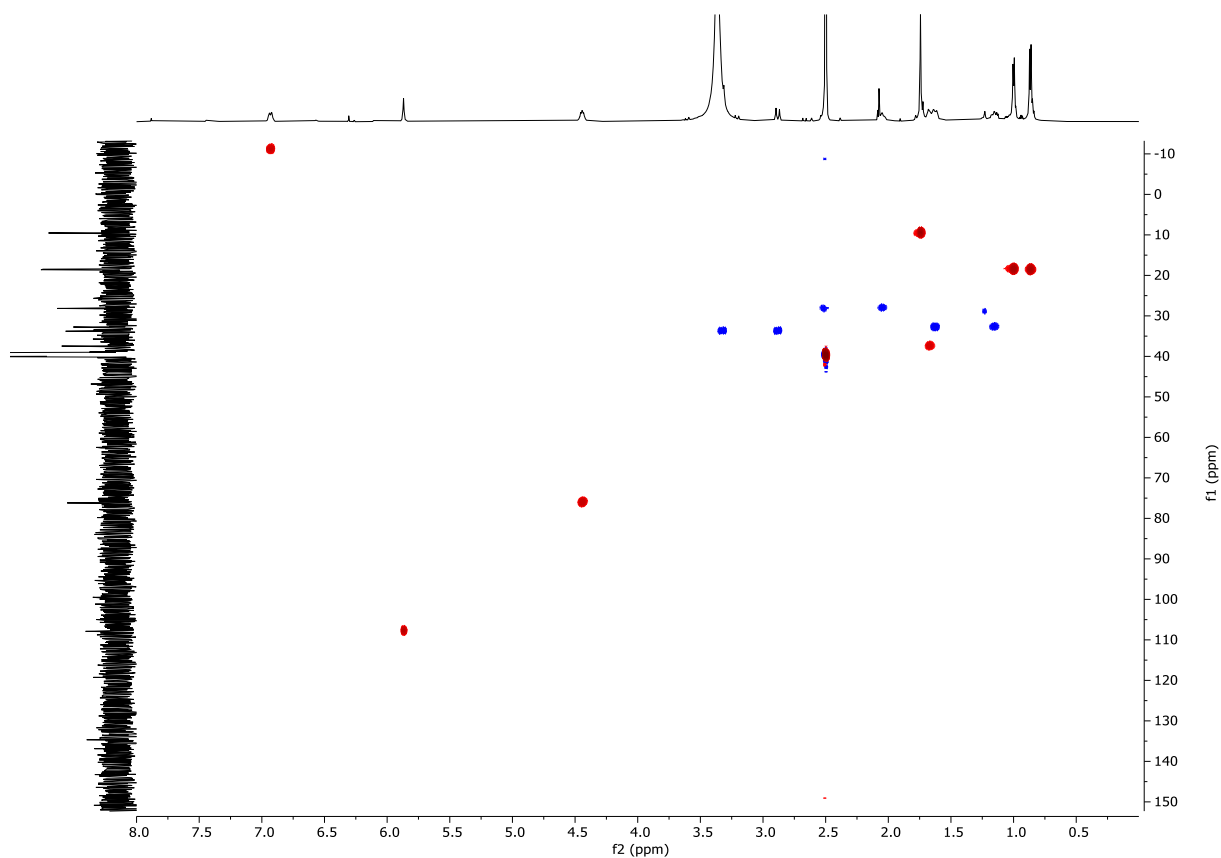


Abbildung 7.296: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (4*R*,5*S*,*E*)-13-Hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-benzo[*d*][1]-oxacyclododecin-2,10,11,14(1*H*)-tetraone (**293**).

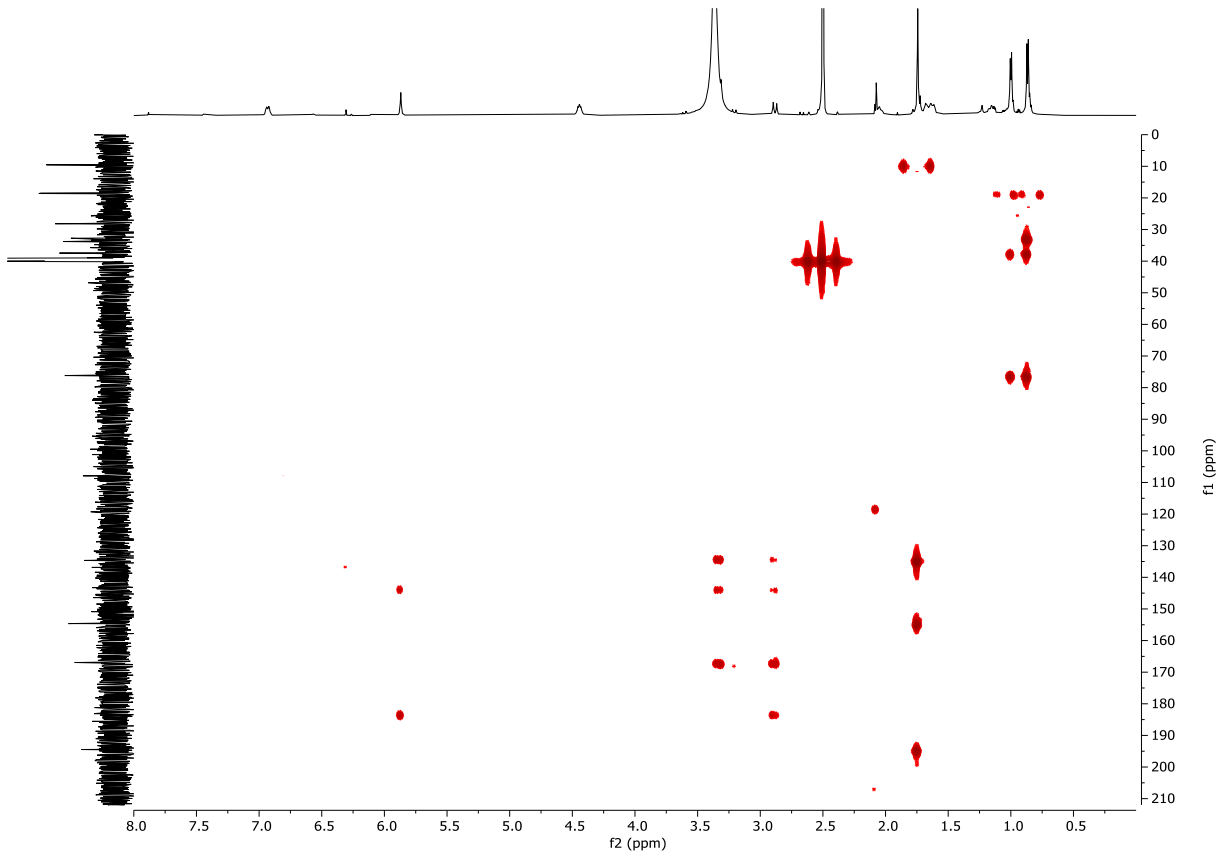


Abbildung 7.297: ^1H - ^{13}C -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (4*R*,5*S*,*E*)-13-Hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-benzo[*d*][1]-oxacyclododecin-2,10,11,14(1*H*)-tetraone (**293**).

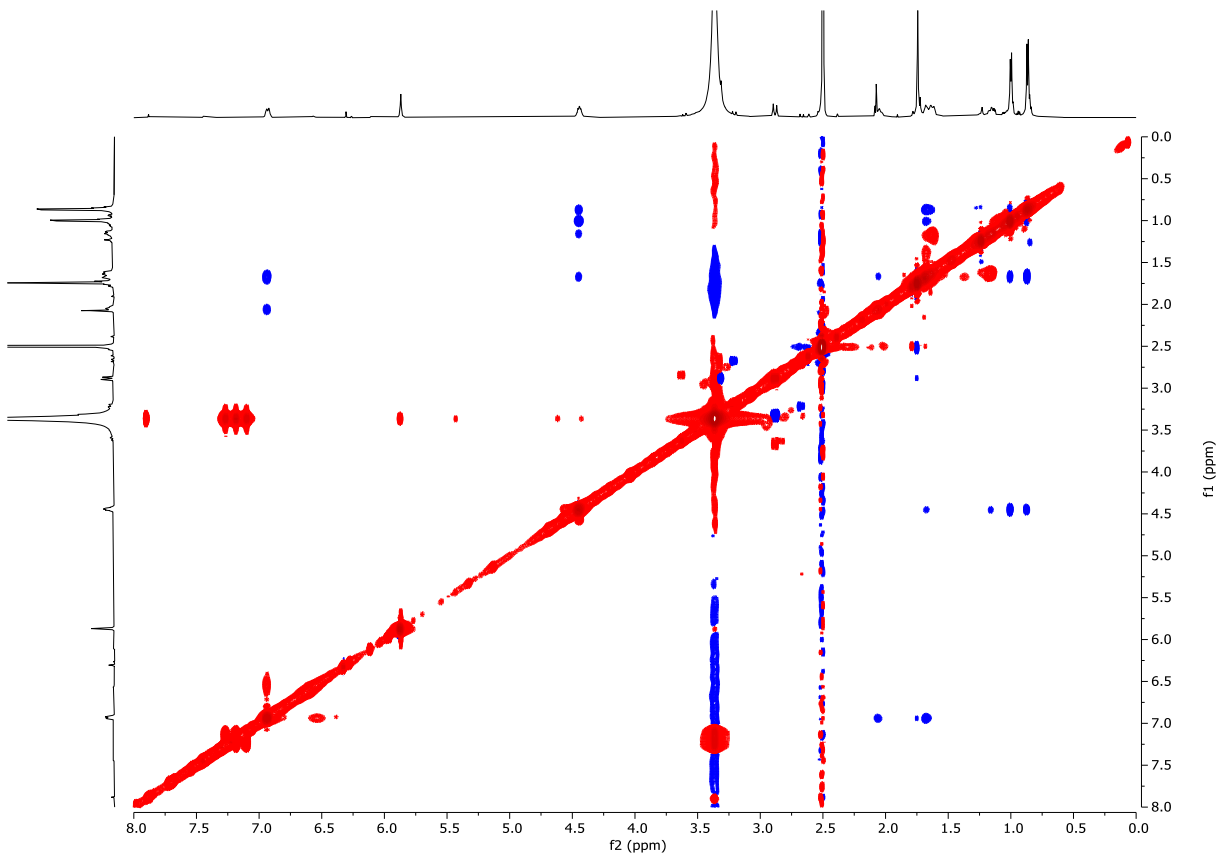


Abbildung 7.298: ^1H - ^1H -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (4*R*,5*S*,*E*)-13-Hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-benzo[*d*][1]-oxacyclododecin-2,10,11,14(1*H*)-tetraone (**293**).

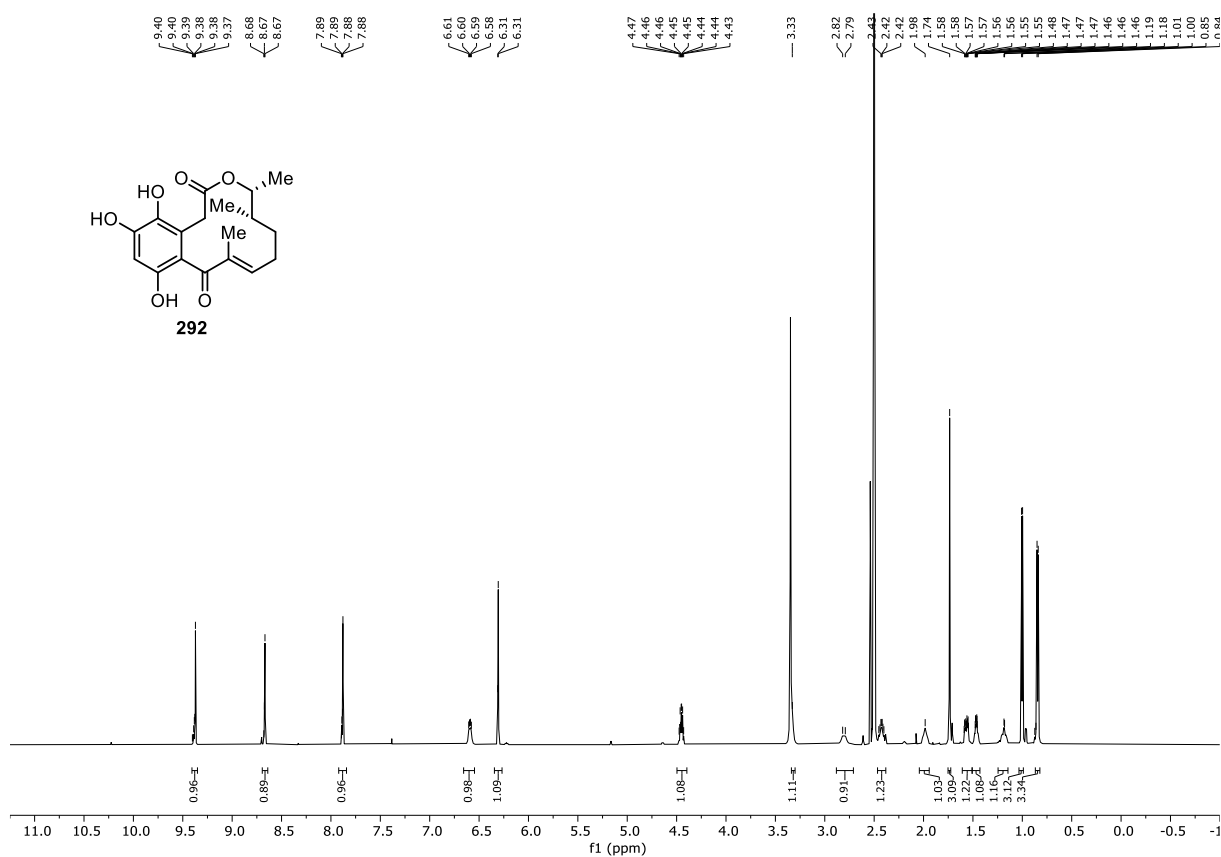


Abbildung 7.299: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-4-Dechlor-4-hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**292**).

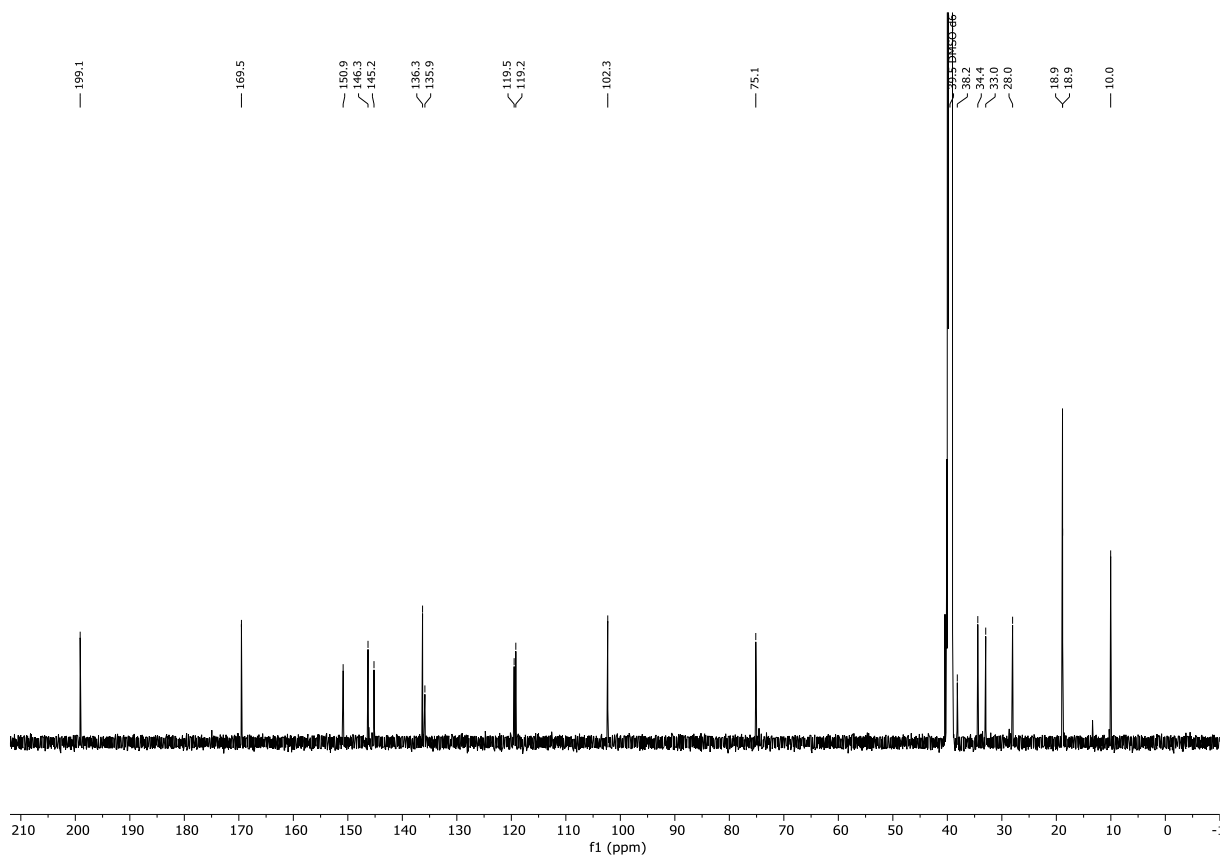


Abbildung 7.300: ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-4-Dechlor-4-hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**292**).

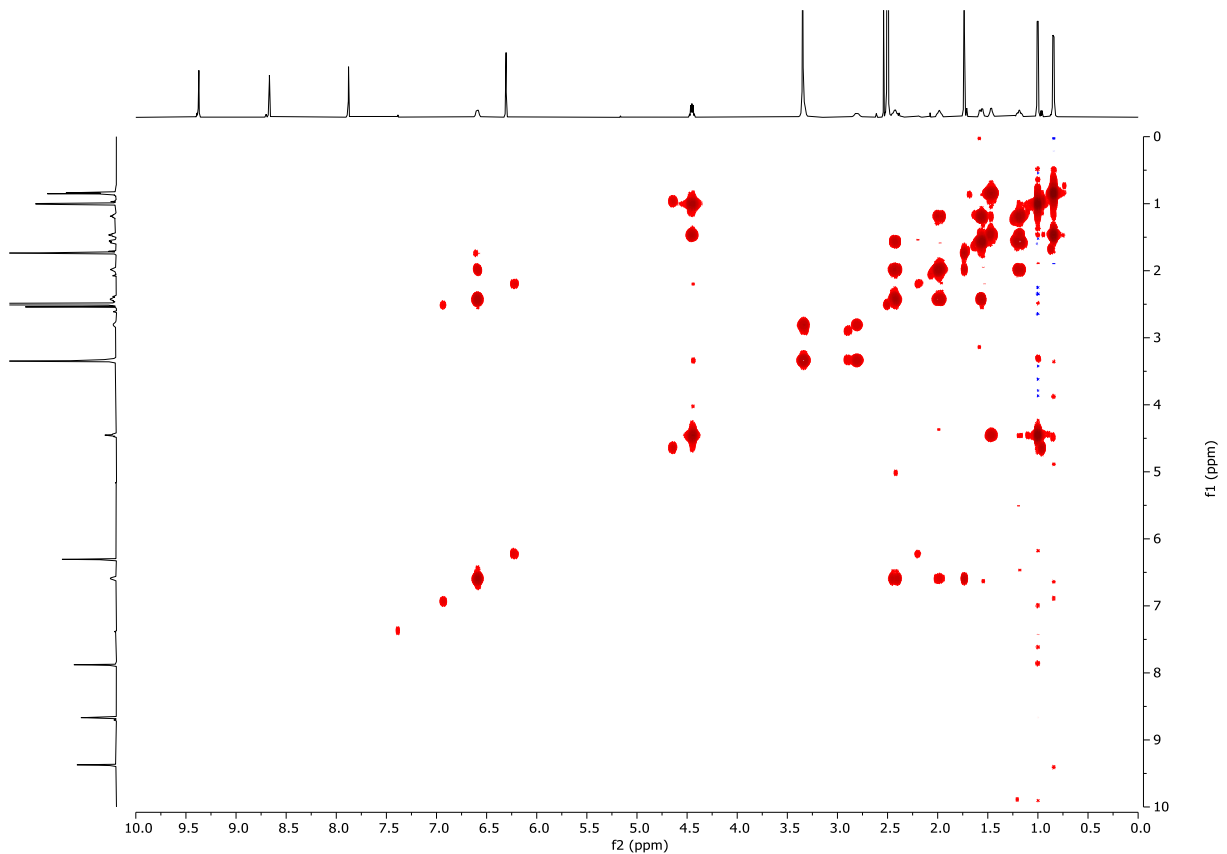


Abbildung 7.301: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-4-Dechlor-4-hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**292**).

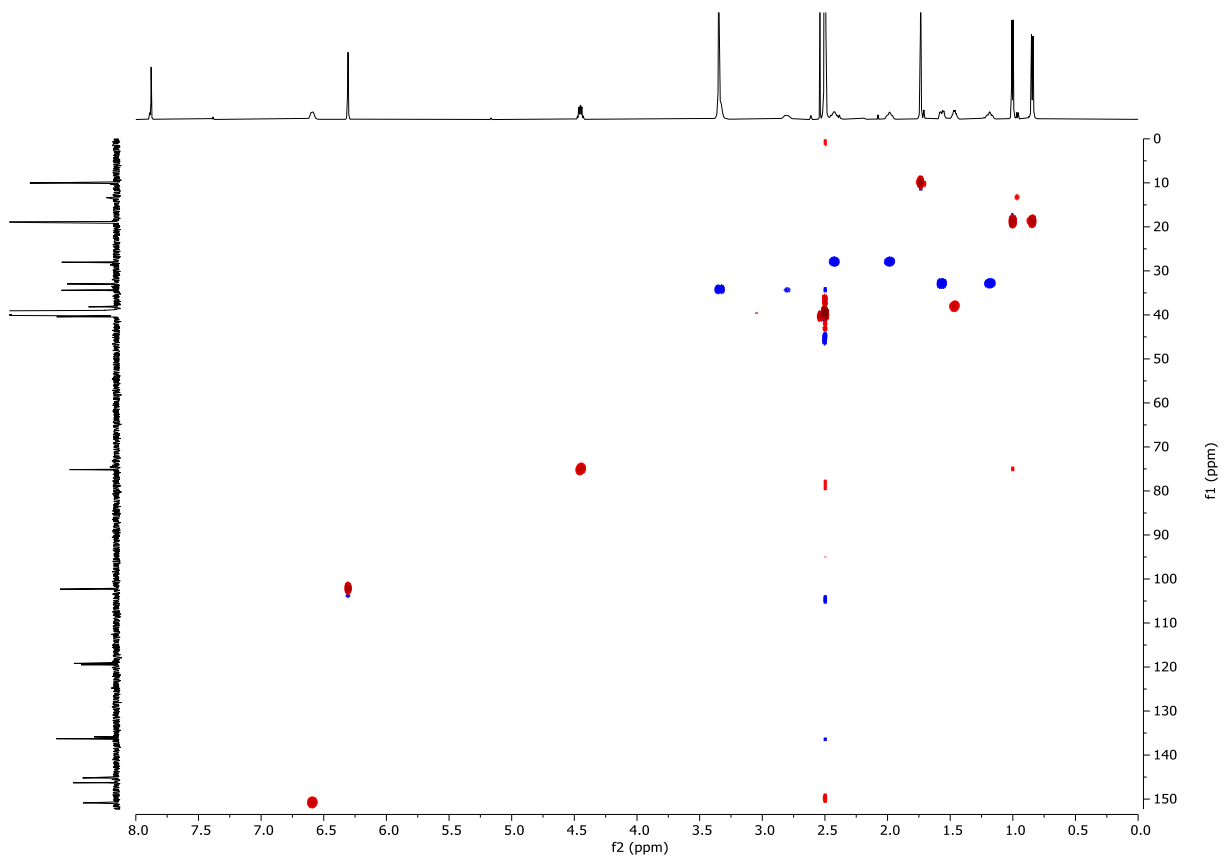


Abbildung 7.302: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-4-Dechlor-4-hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**292**).

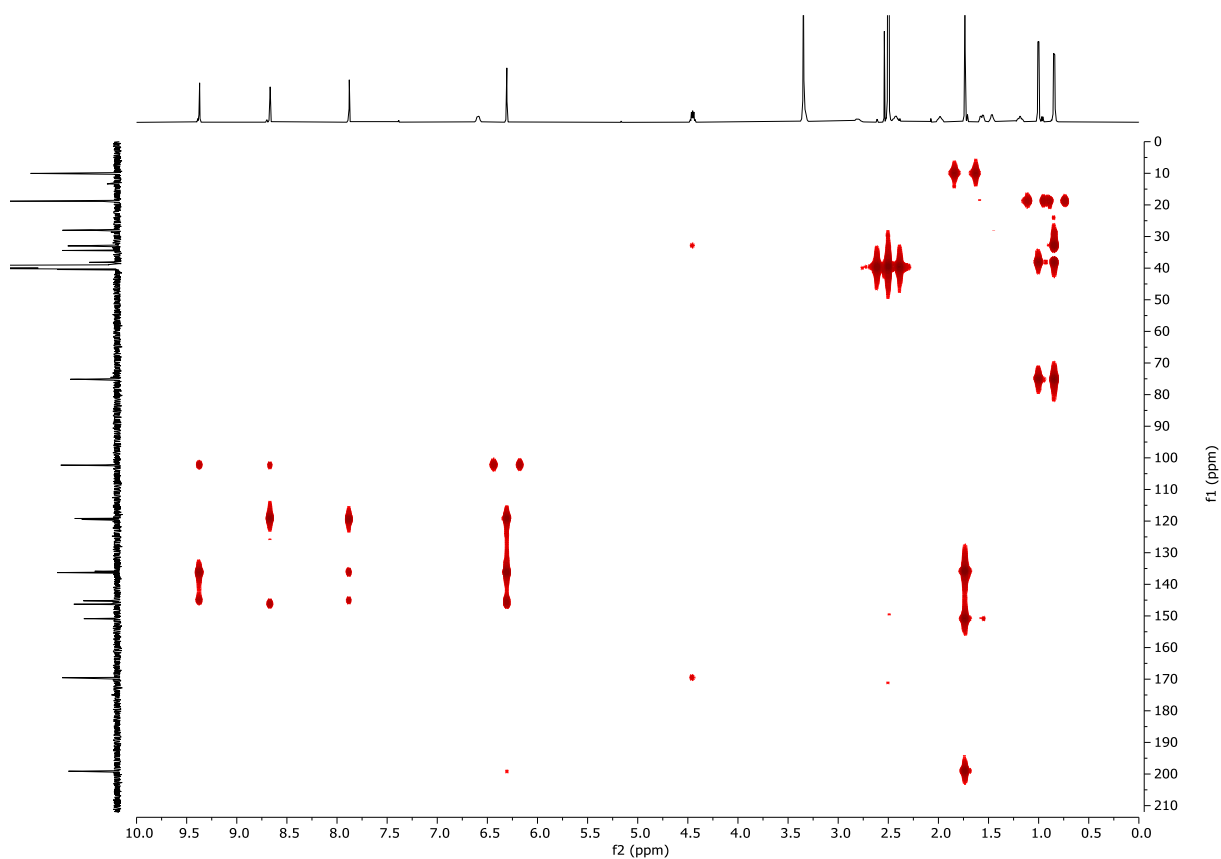


Abbildung 7.303: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-4-Dechlor-4-hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**292**).

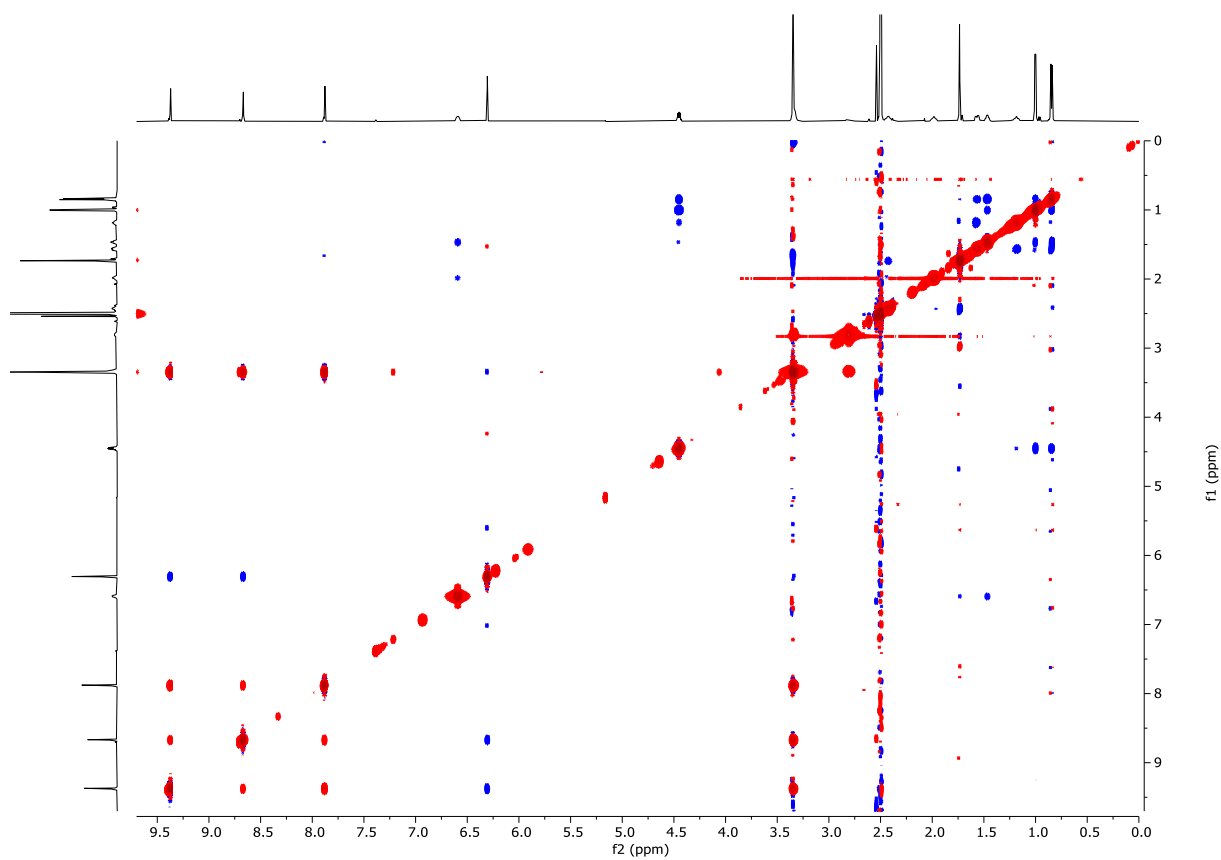


Abbildung 7.304: ^1H - ^1H -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-4-Dechlor-4-hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**292**).

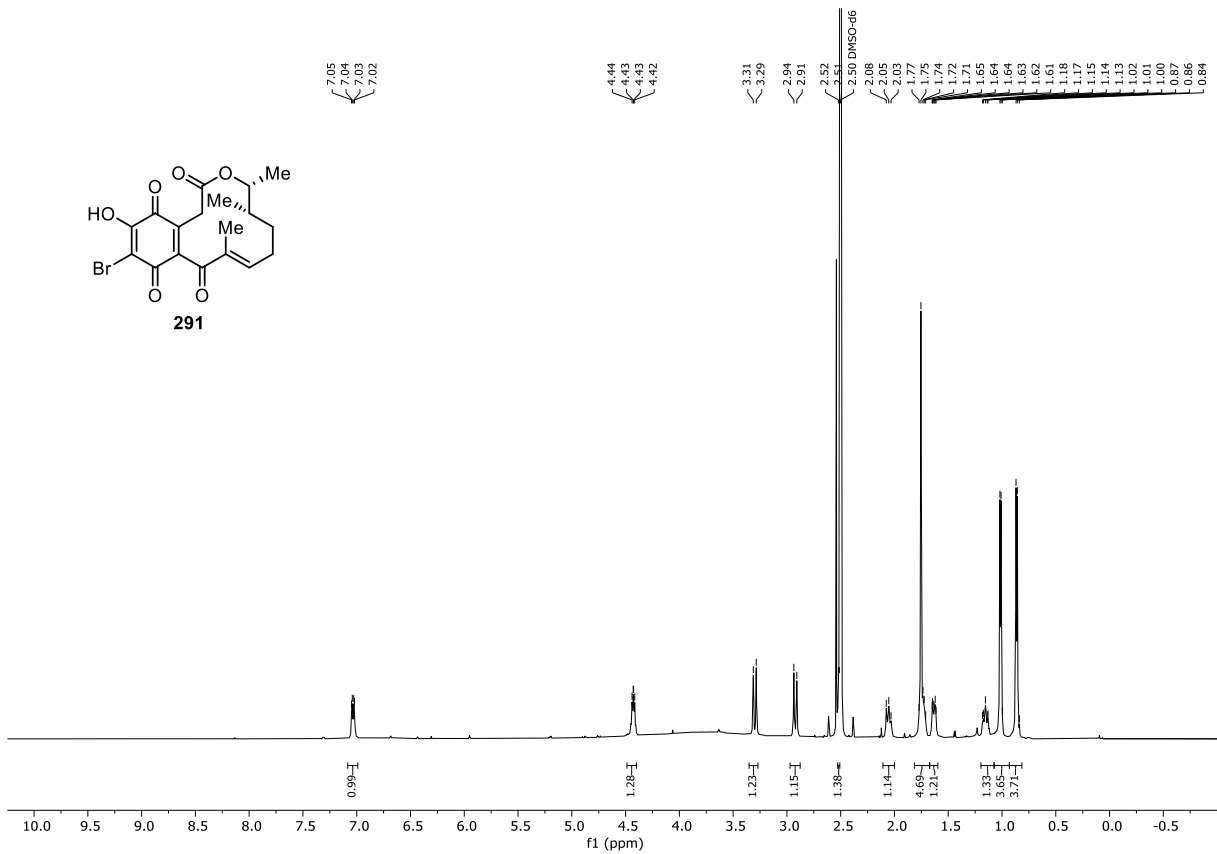


Abbildung 7.305: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz, 296 K) von (4*R*,5*S*,*E*)-12-Brom-13-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-benzo[*d*][1]-oxacyclododecin-2,10,11,14(1*H*)-tetraon (**291**).

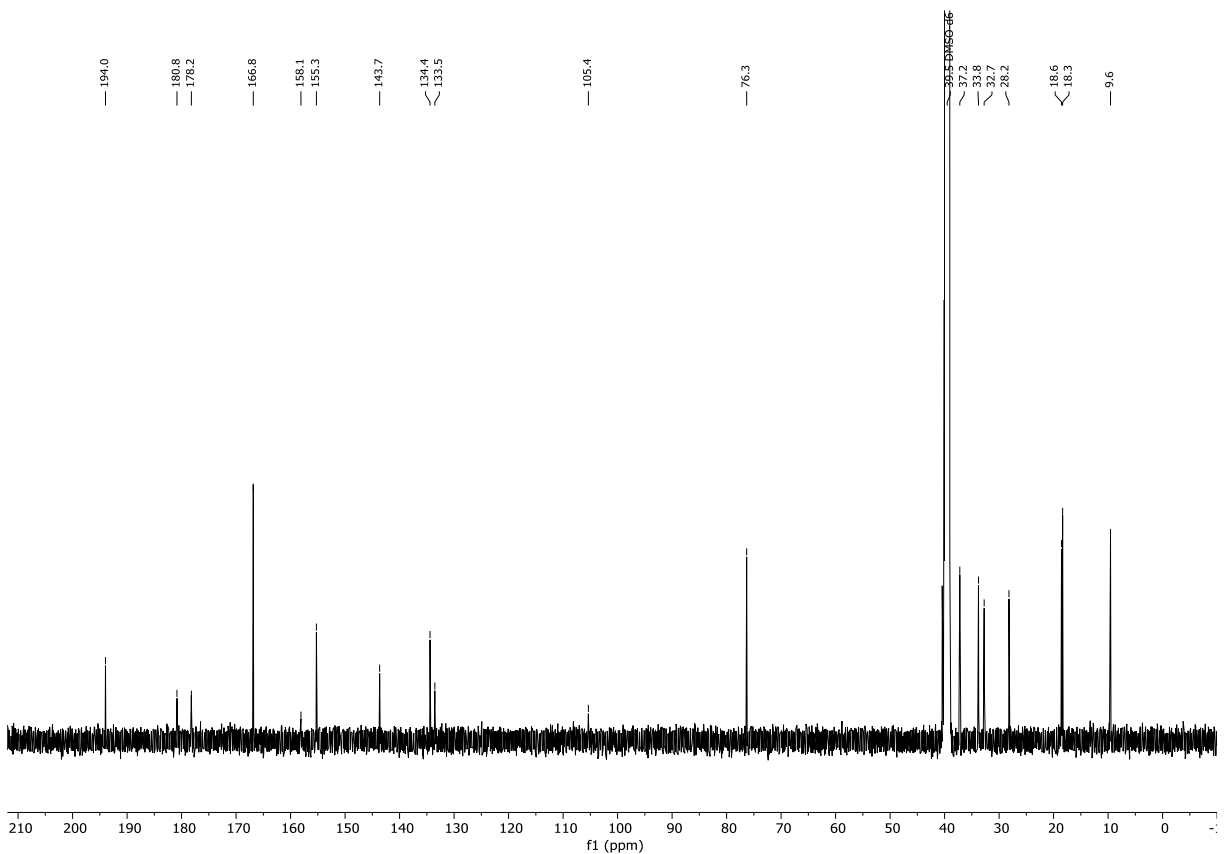


Abbildung 7.306: ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz, 296 K) von (4*R*,5*S*,*E*)-12-Brom-13-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-benzo[*d*][1]-oxacyclododecin-2,10,11,14(1*H*)-tetraon (**291**).

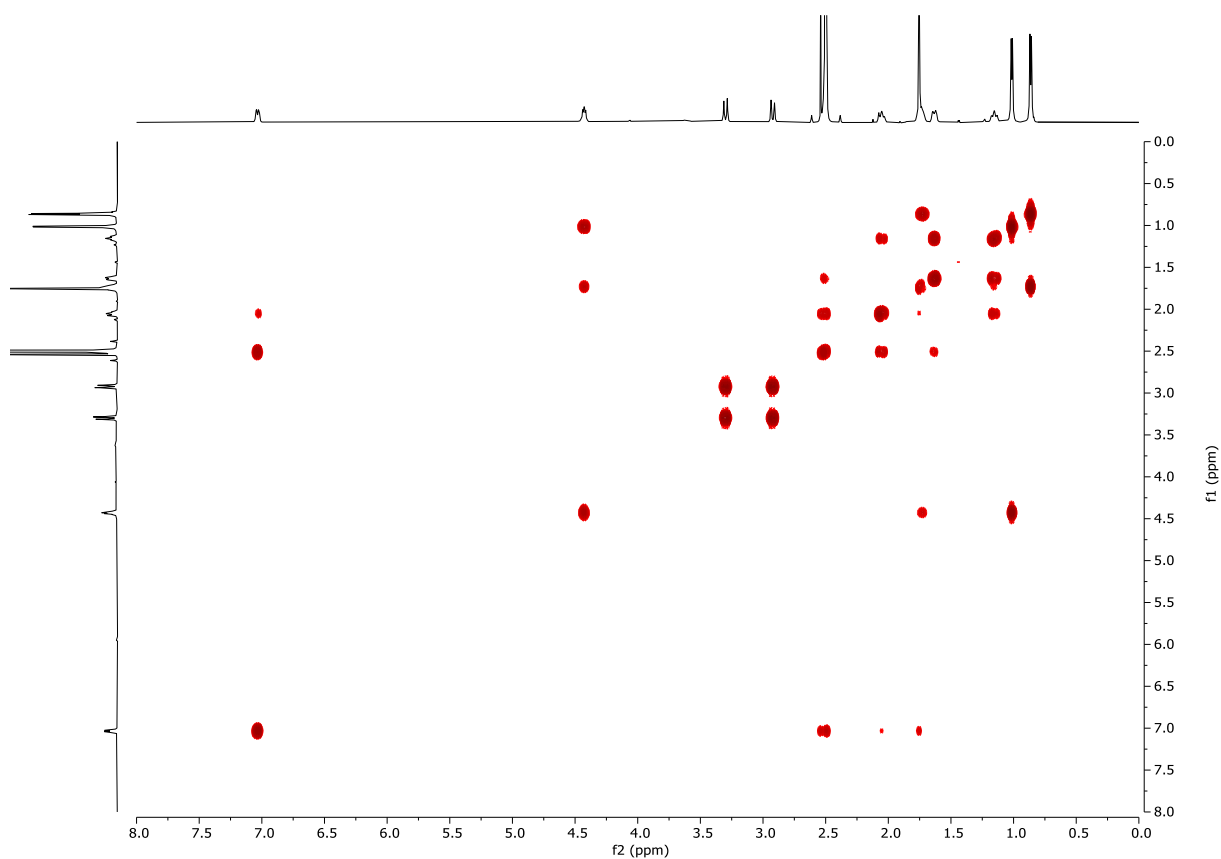


Abbildung 7.307: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (4*R*,5*S*,*E*)-12-Brom-13-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-benzo[*d*][1]-oxacyclododecin-2,10,11,14(1*H*)-tetraon (**291**).

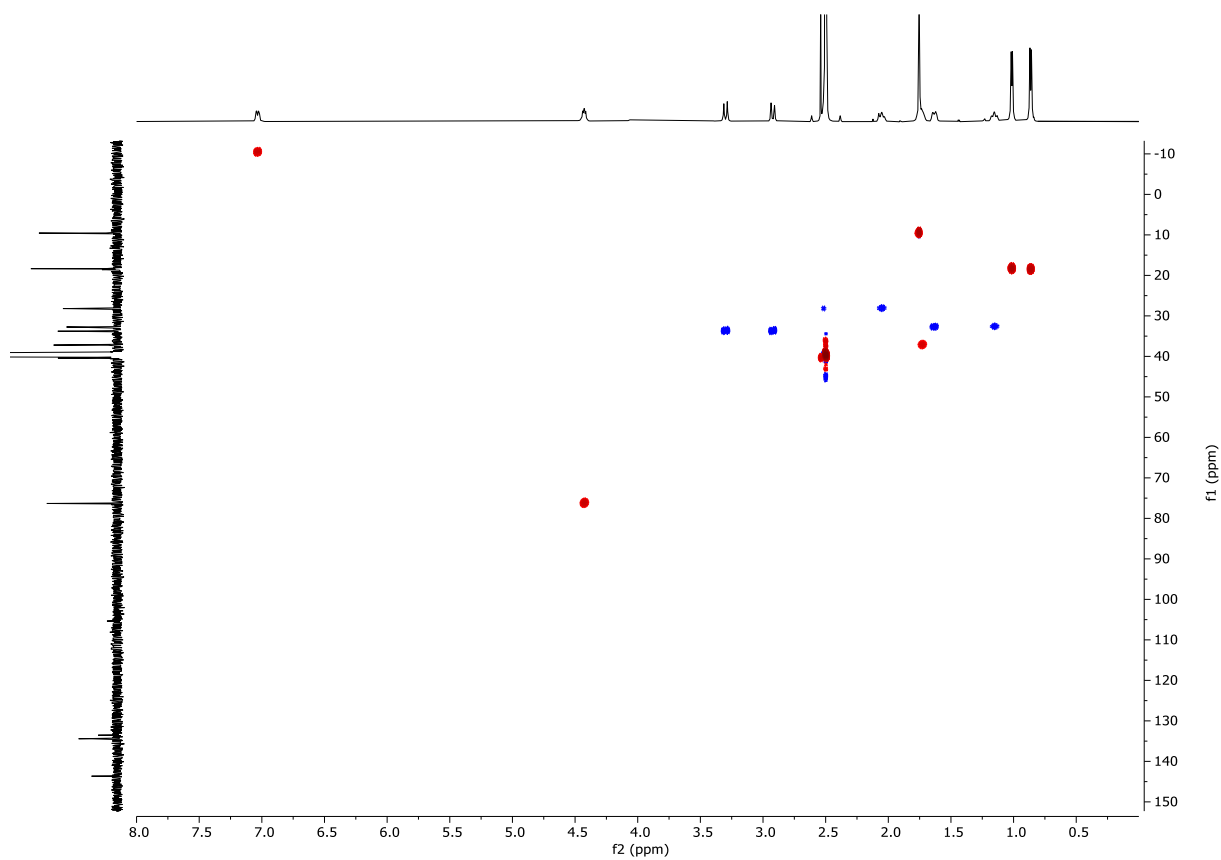


Abbildung 7.308: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (4*R*,5*S*,*E*)-12-Brom-13-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-benzo[*d*][1]-oxacyclododecin-2,10,11,14(1*H*)-tetraon (**291**).

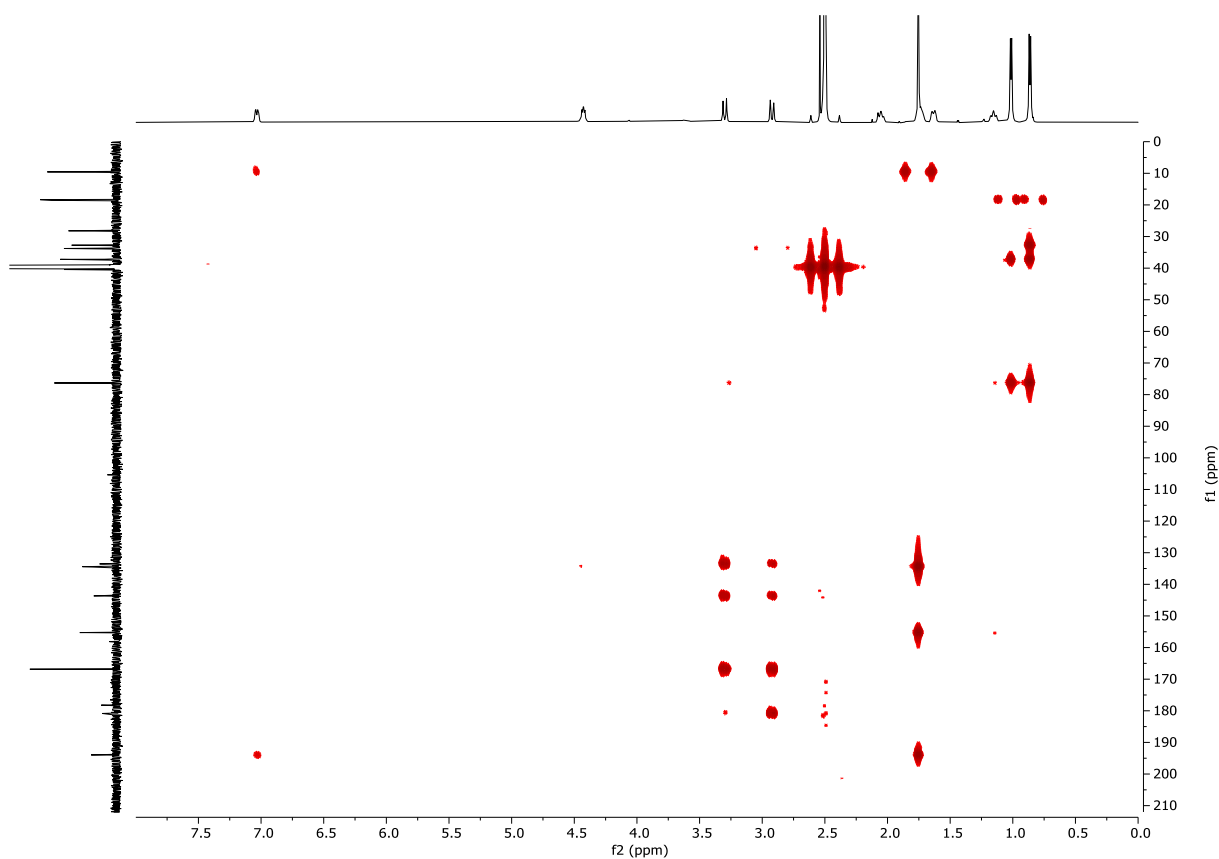


Abbildung 7.309 ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (4*R*,5*S*,*E*)-12-Brom-13-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-benzo[*d*][1]-oxacyclododecin-2,10,11,14(1*H*)-tetraon (**291**).

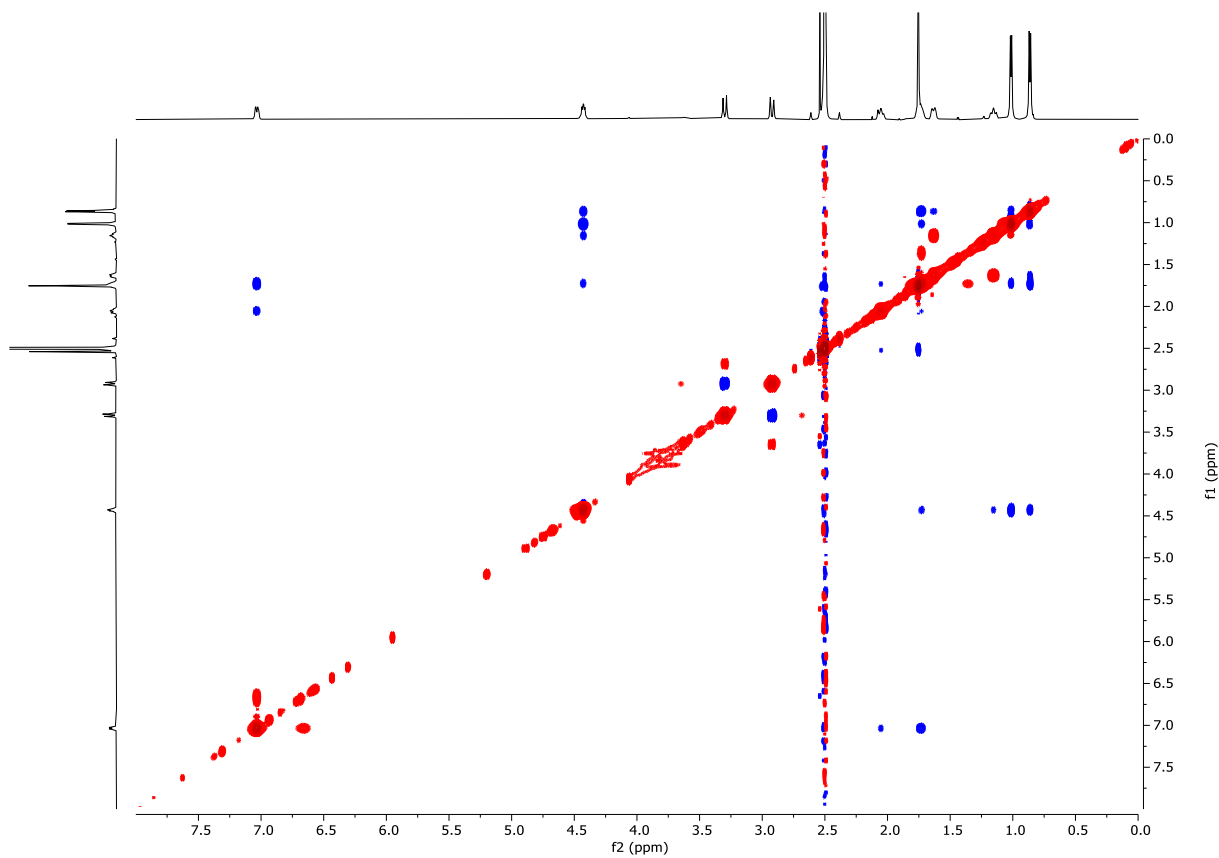


Abbildung 7.310: ^1H - ^1H -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (4*R*,5*S*,*E*)-12-Brom-13-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-benzo[*d*][1]-oxacyclododecin-2,10,11,14(1*H*)-tetraon (**291**).

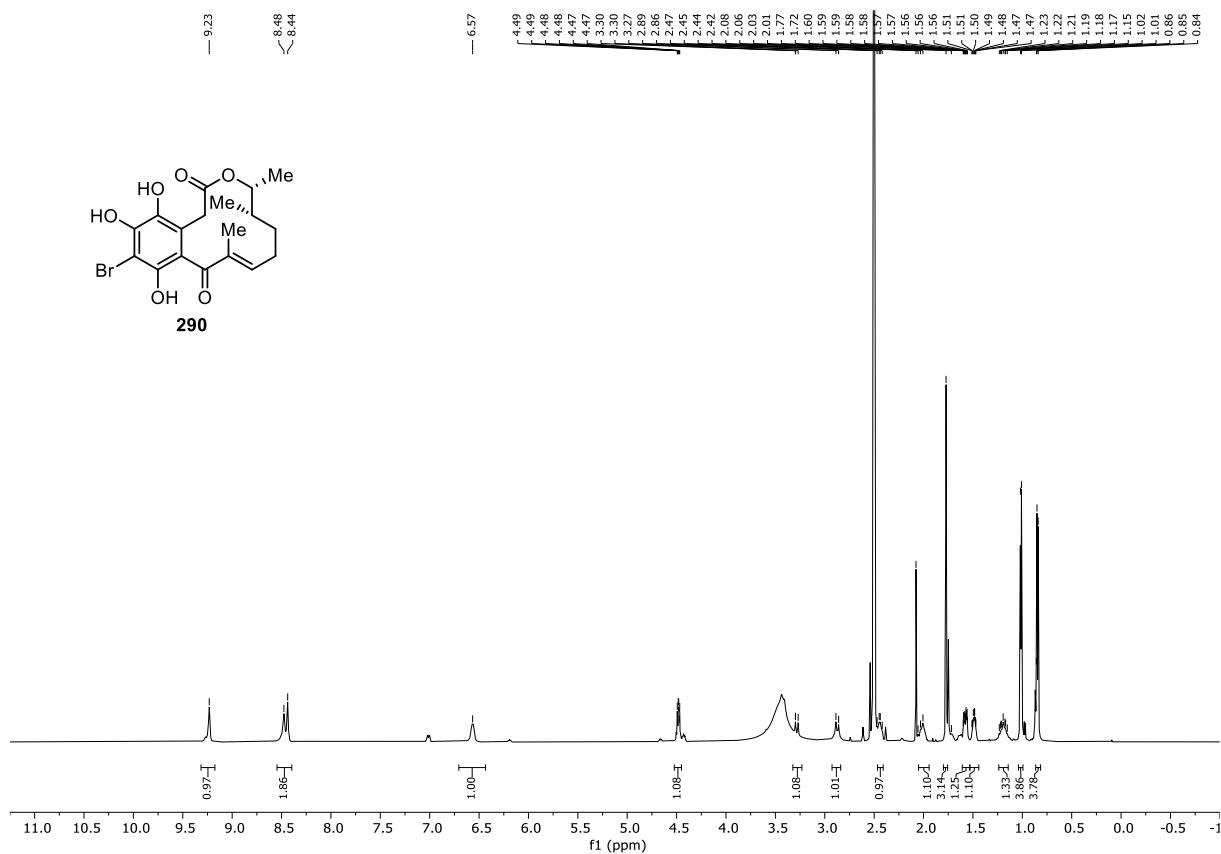


Abbildung 7.311: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz, 296 K) von (14S,15R)-6-Brom-4-dechlor-4-hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (290).

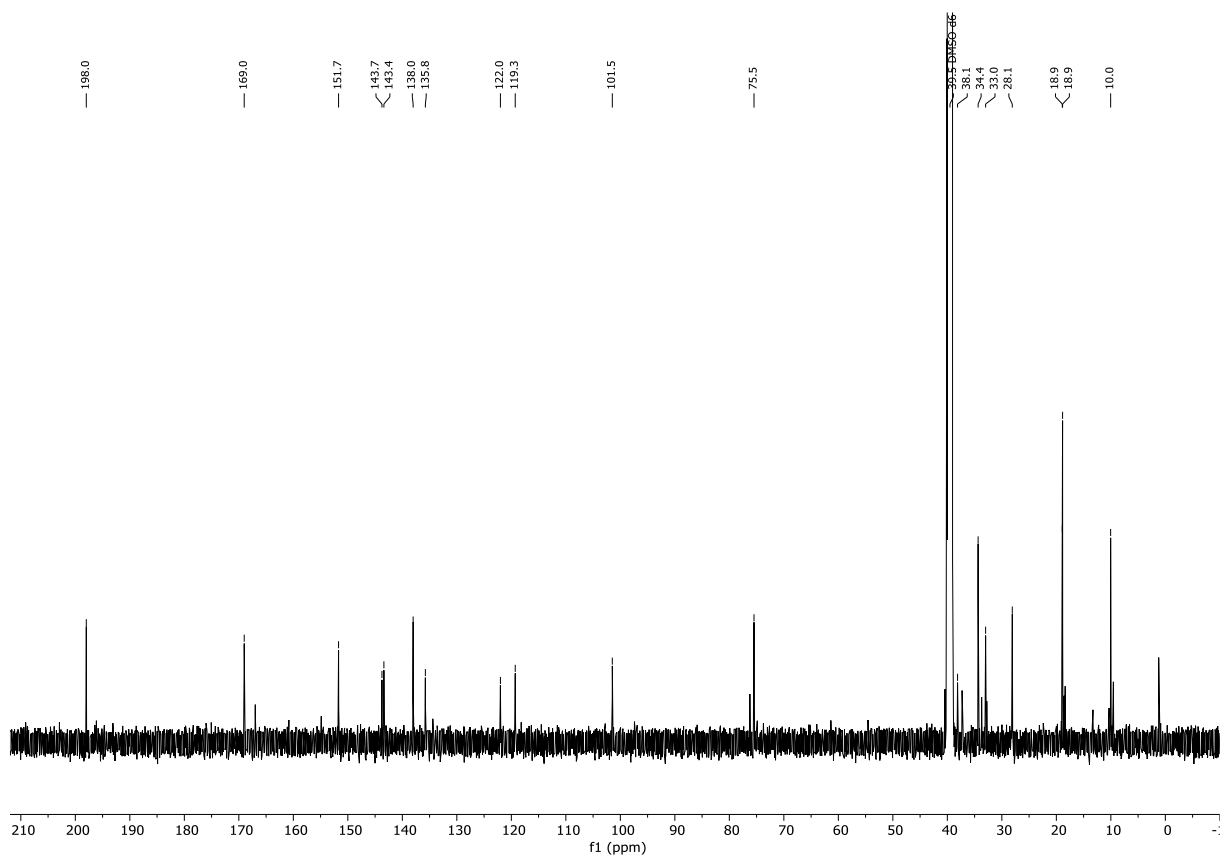


Abbildung 7.312: ¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz, 296 K) von (14S,15R)-6-Brom-4-dechlor-4-hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (290).

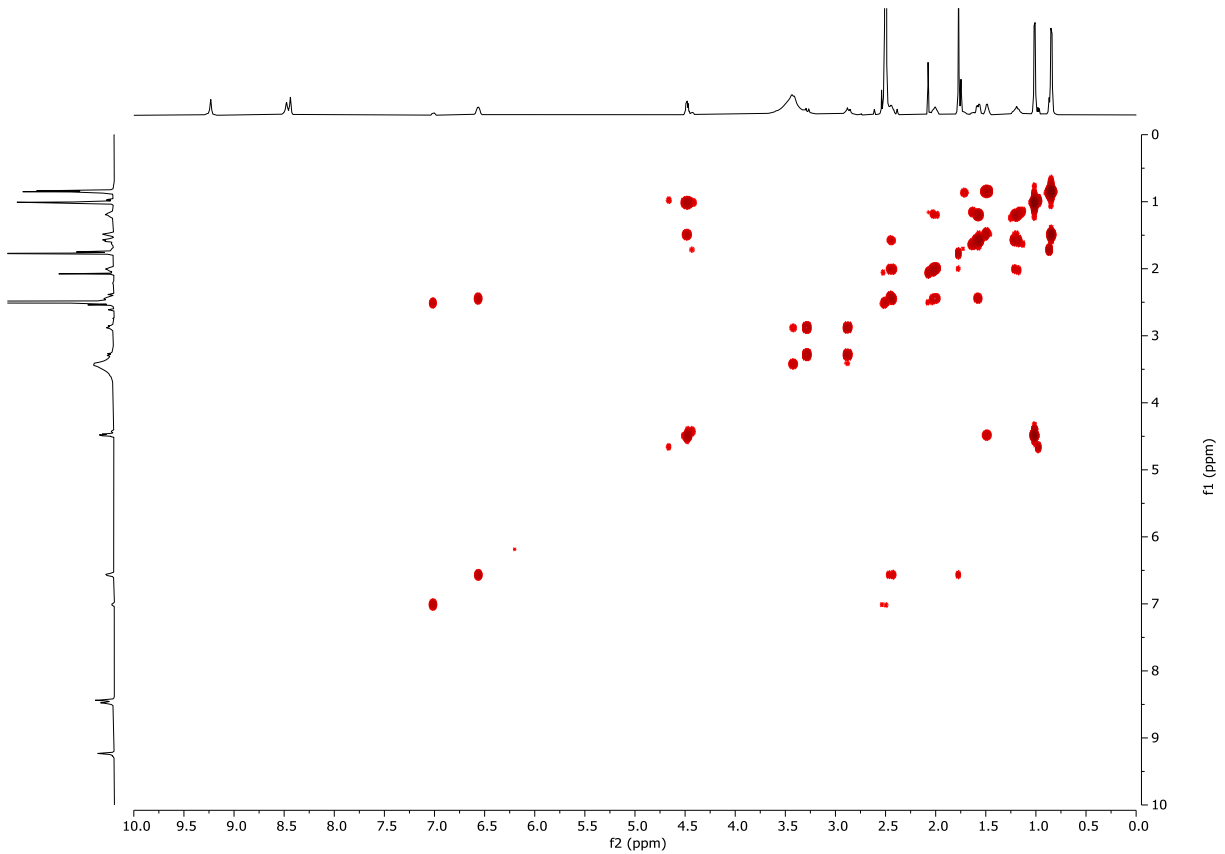


Abbildung 7.313: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-6-Brom-4-dechlor-4-hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**290**).

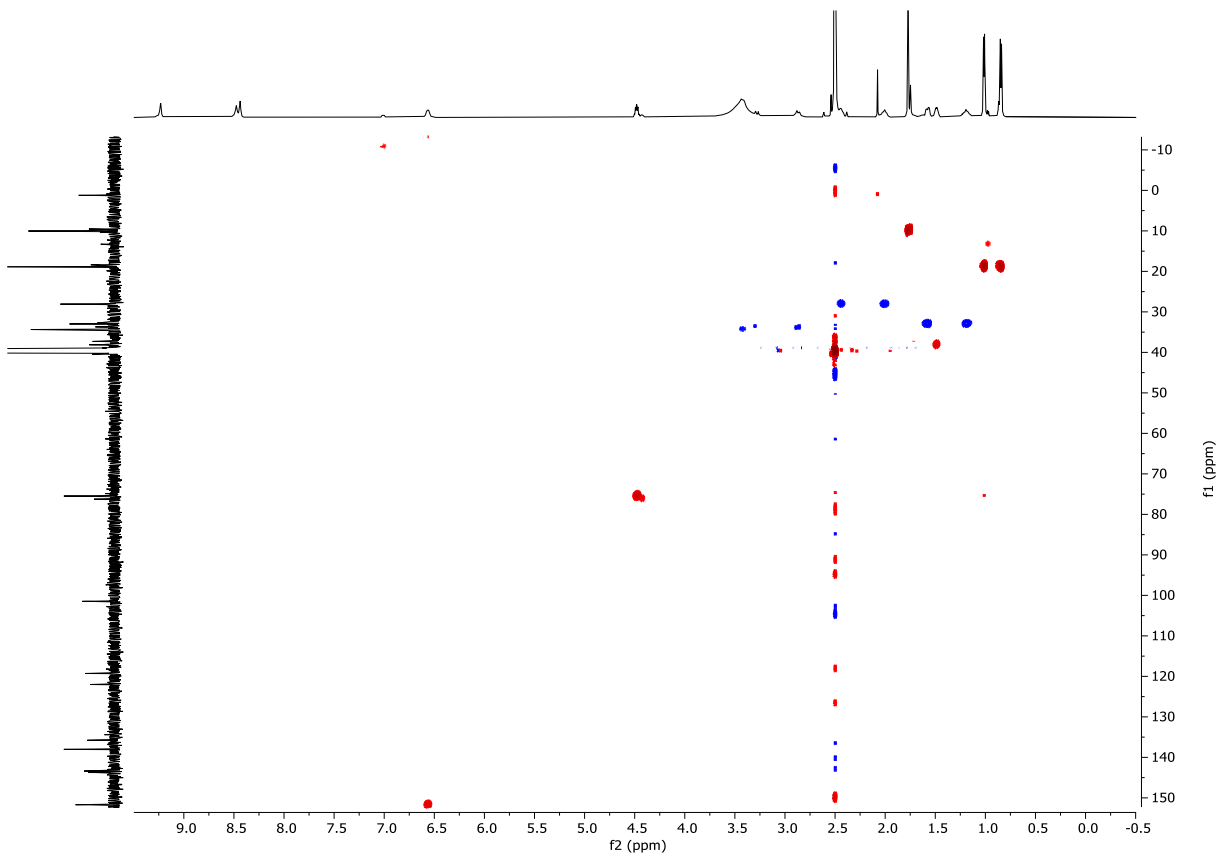


Abbildung 7.314: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-6-Brom-4-dechlor-4-hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**290**).

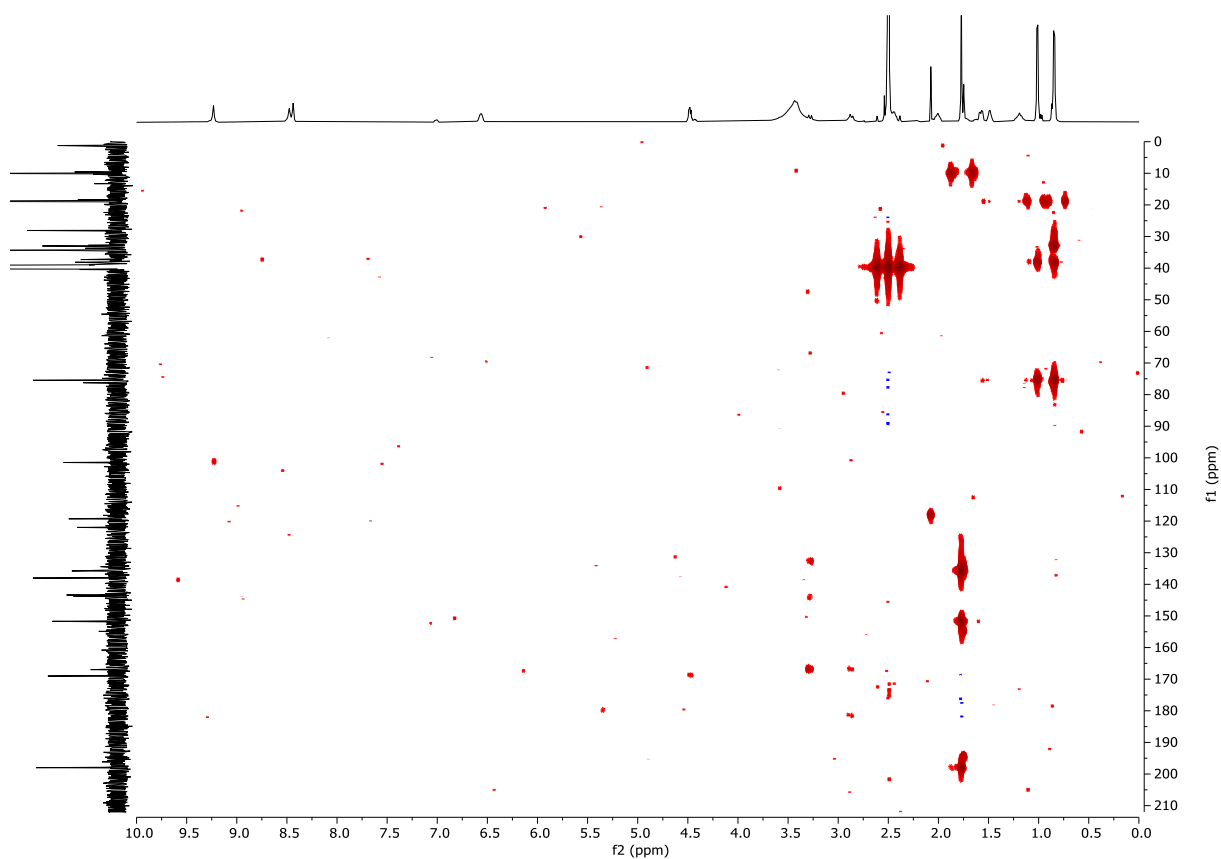


Abbildung 7.315: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-6-Brom-4-dechlor-4-hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**290**).

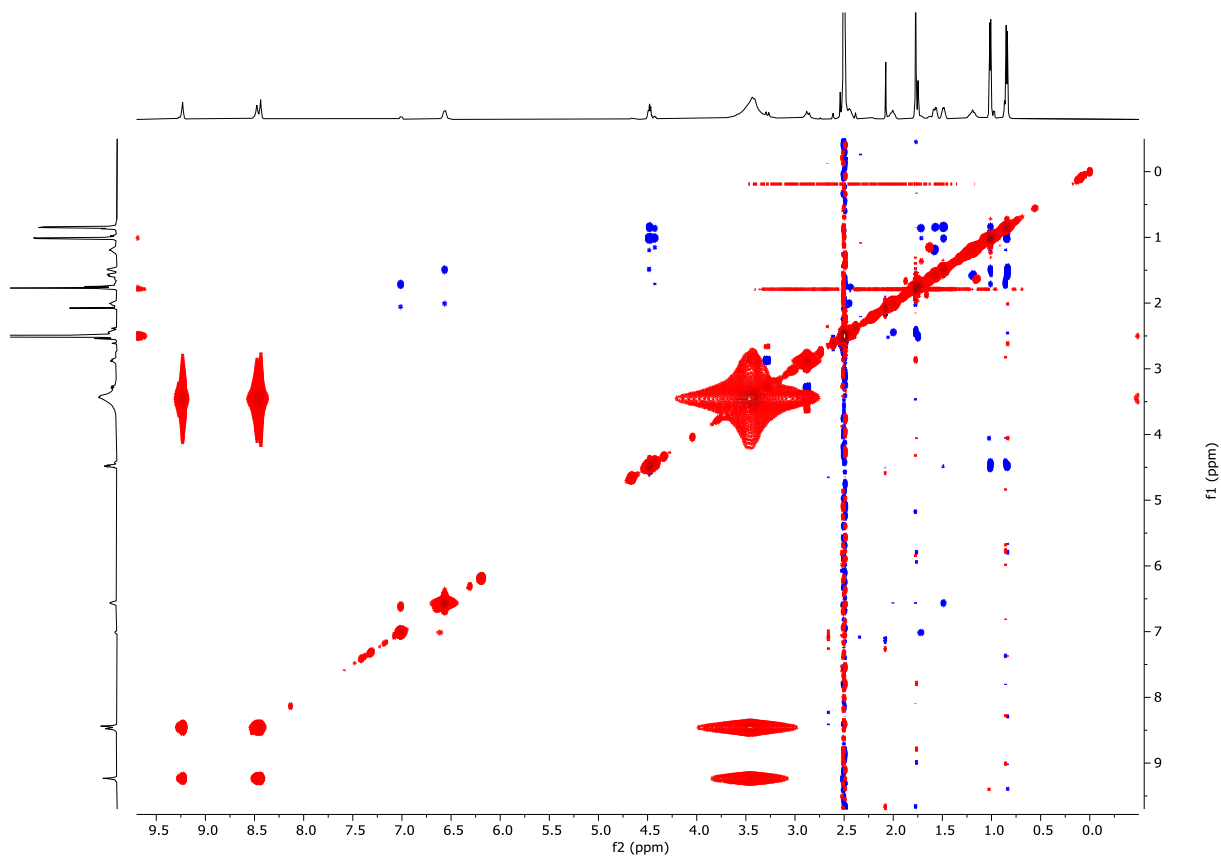


Abbildung 7.316: ^1H - ^1H -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-6-Brom-4-dechlor-4-hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**290**).

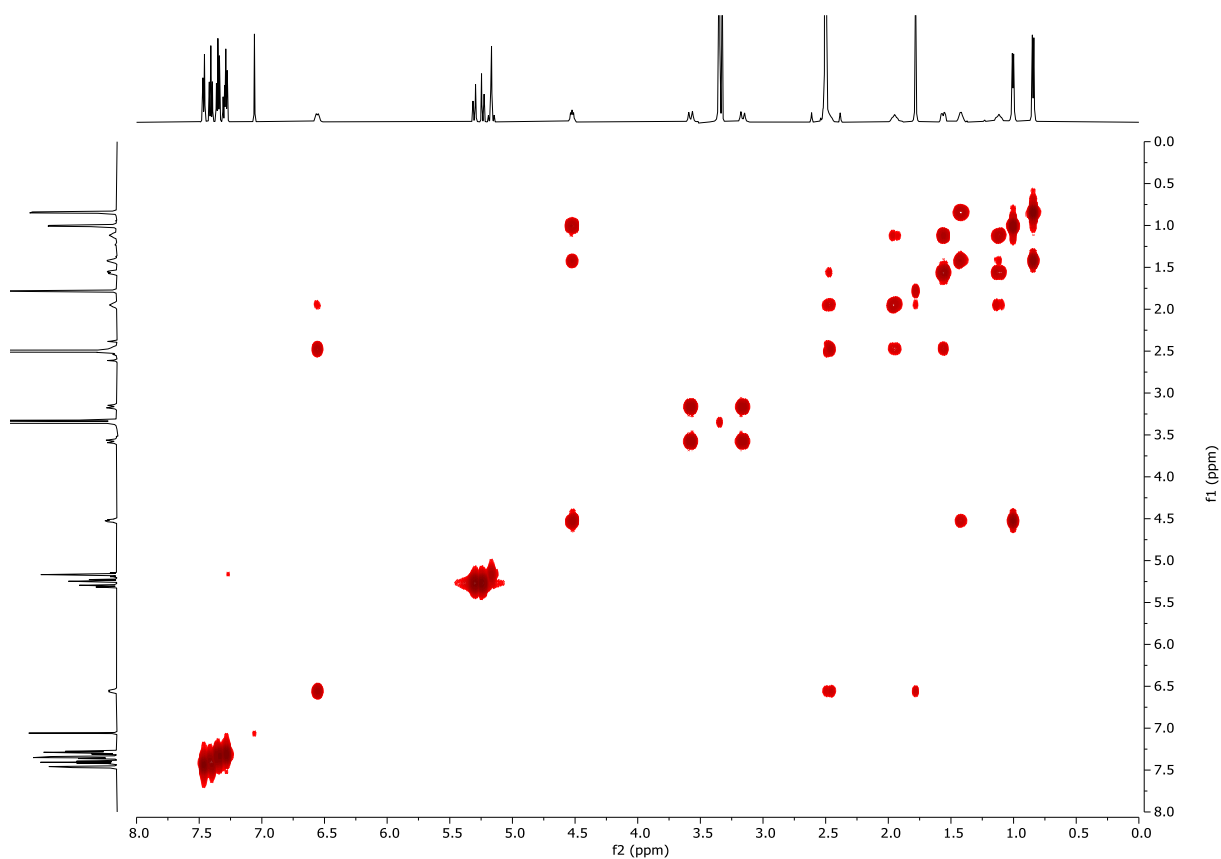


Abbildung 7.319: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-4-brom-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**294**).

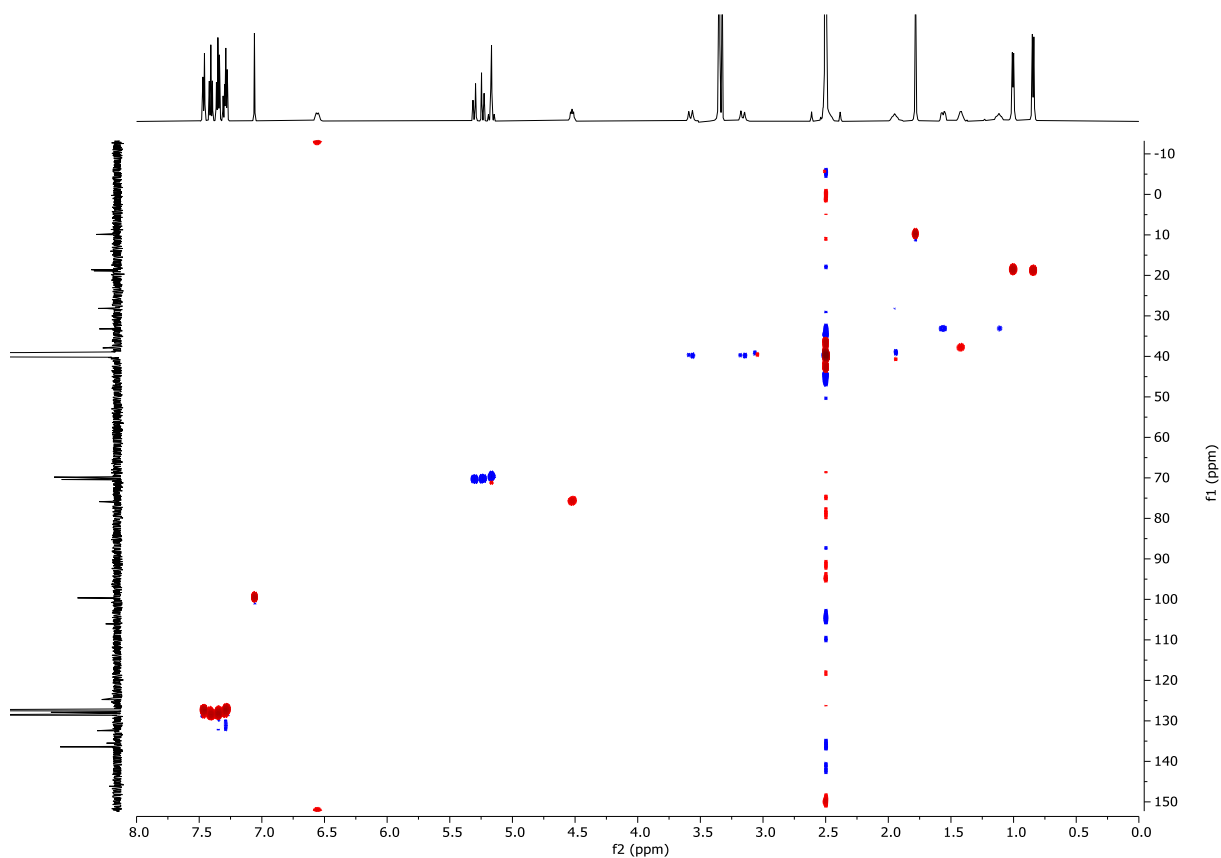


Abbildung 7.320: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-4-brom-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**294**).

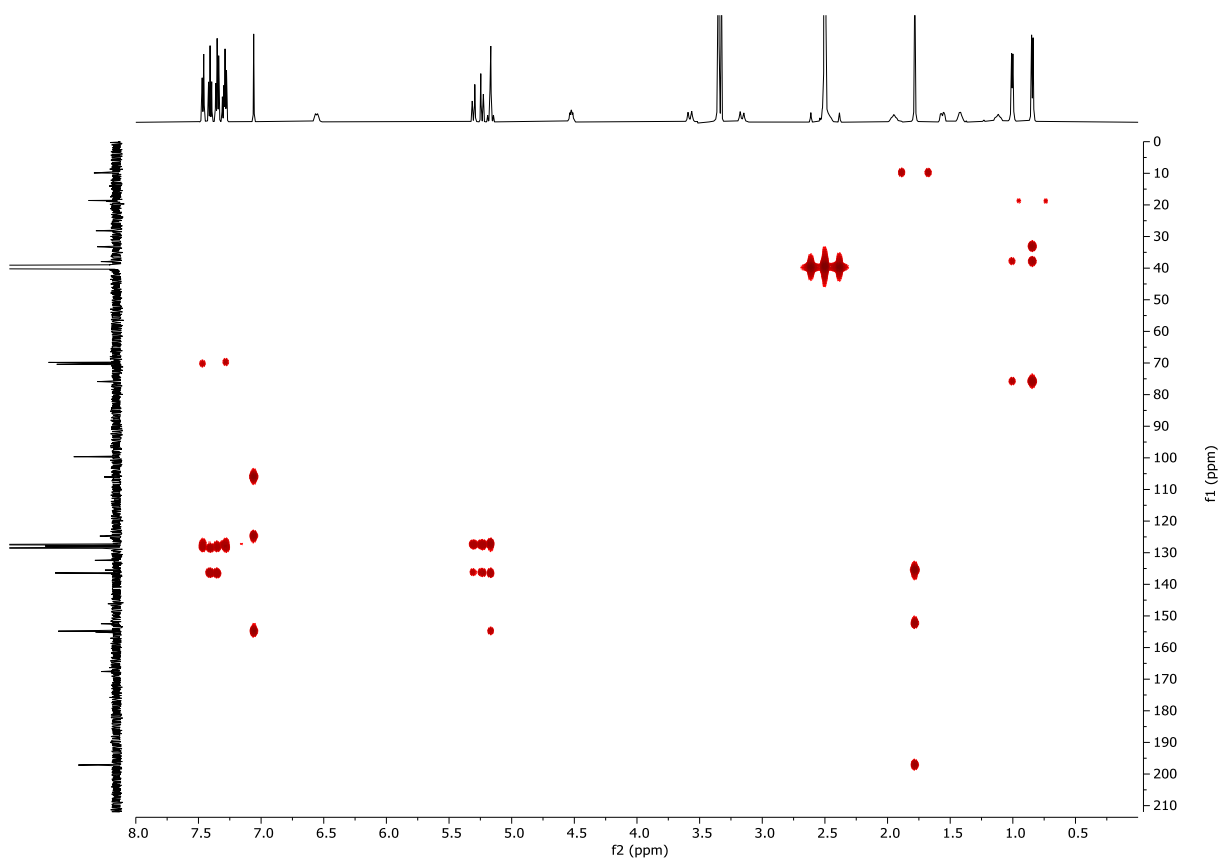


Abbildung 7.321: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-4-brom-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**294**).

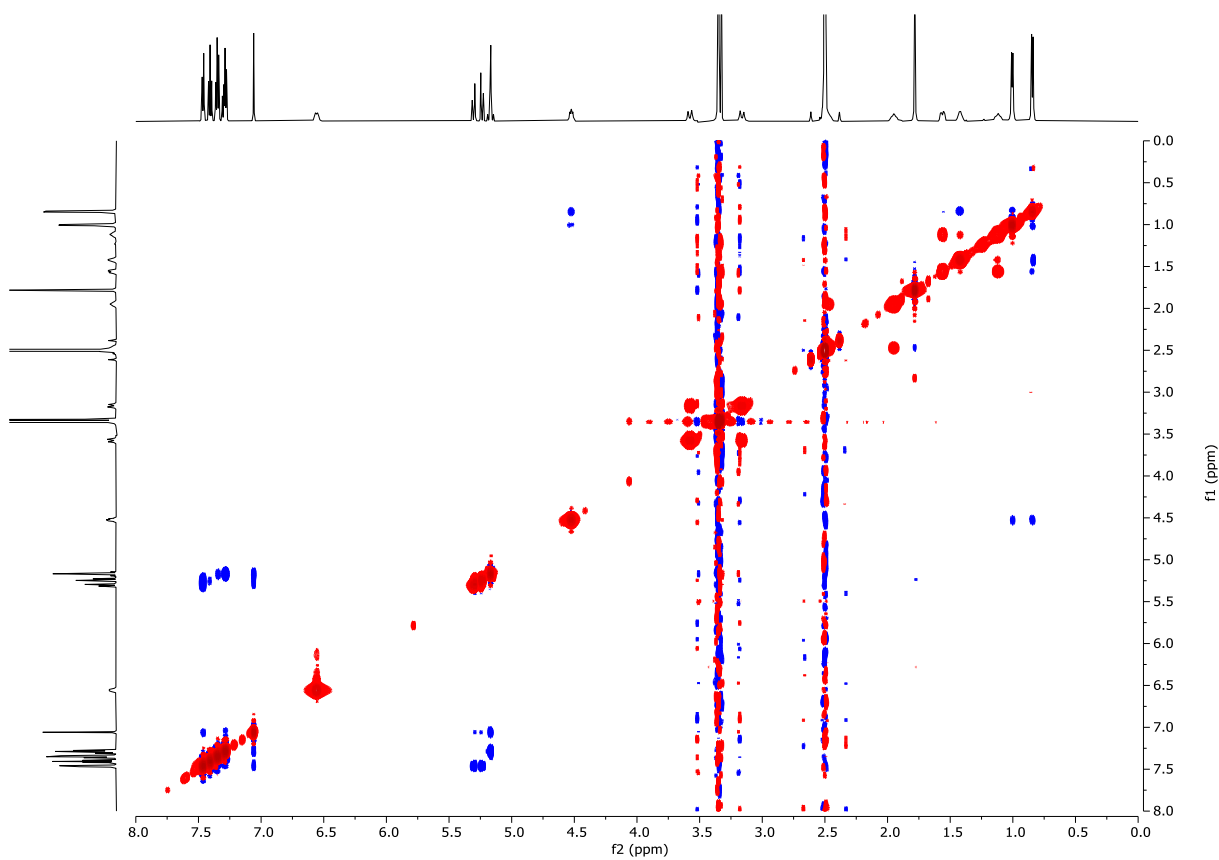


Abbildung 7.322: ^1H - ^1H -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-4-brom-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**294**).

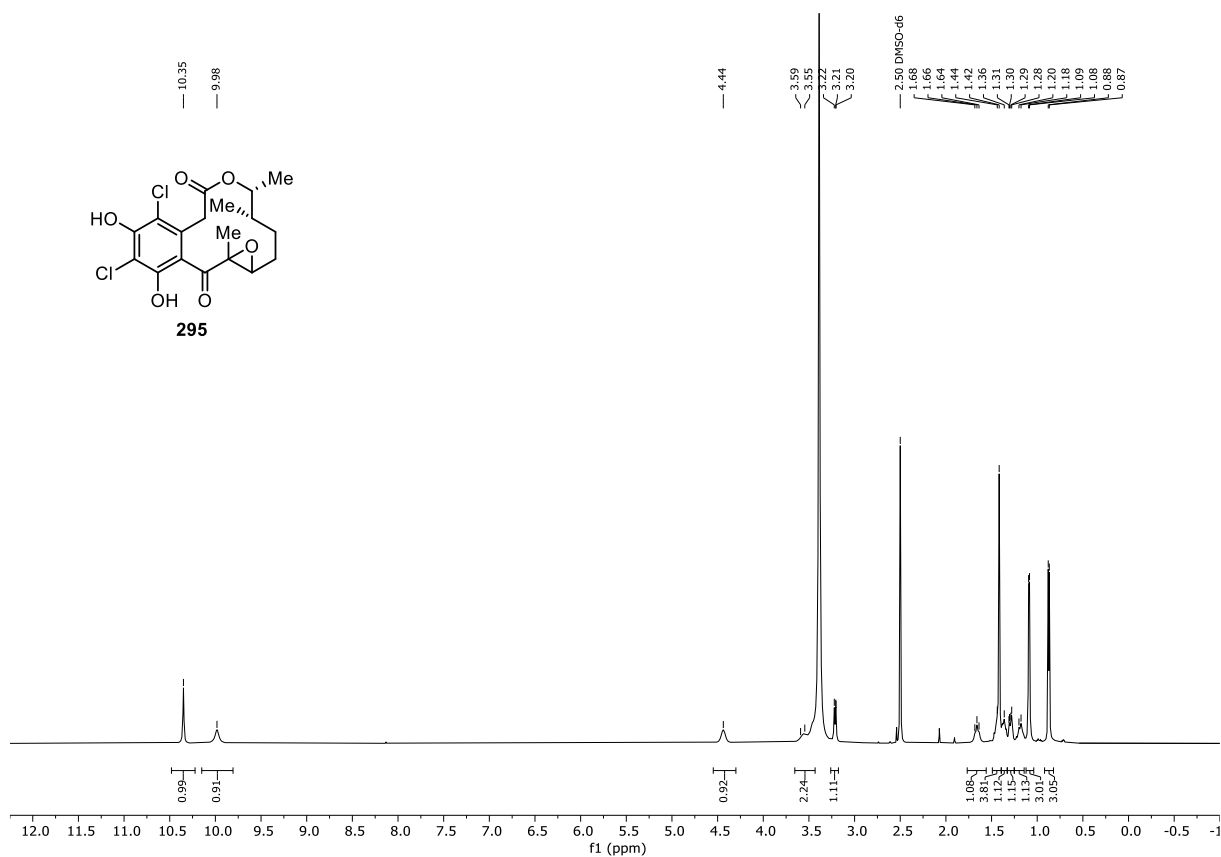


Abbildung 7.323: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-6-Chlor-14-deoxyxireno[10,11-*g*]oxacyclododecindion (**295**).

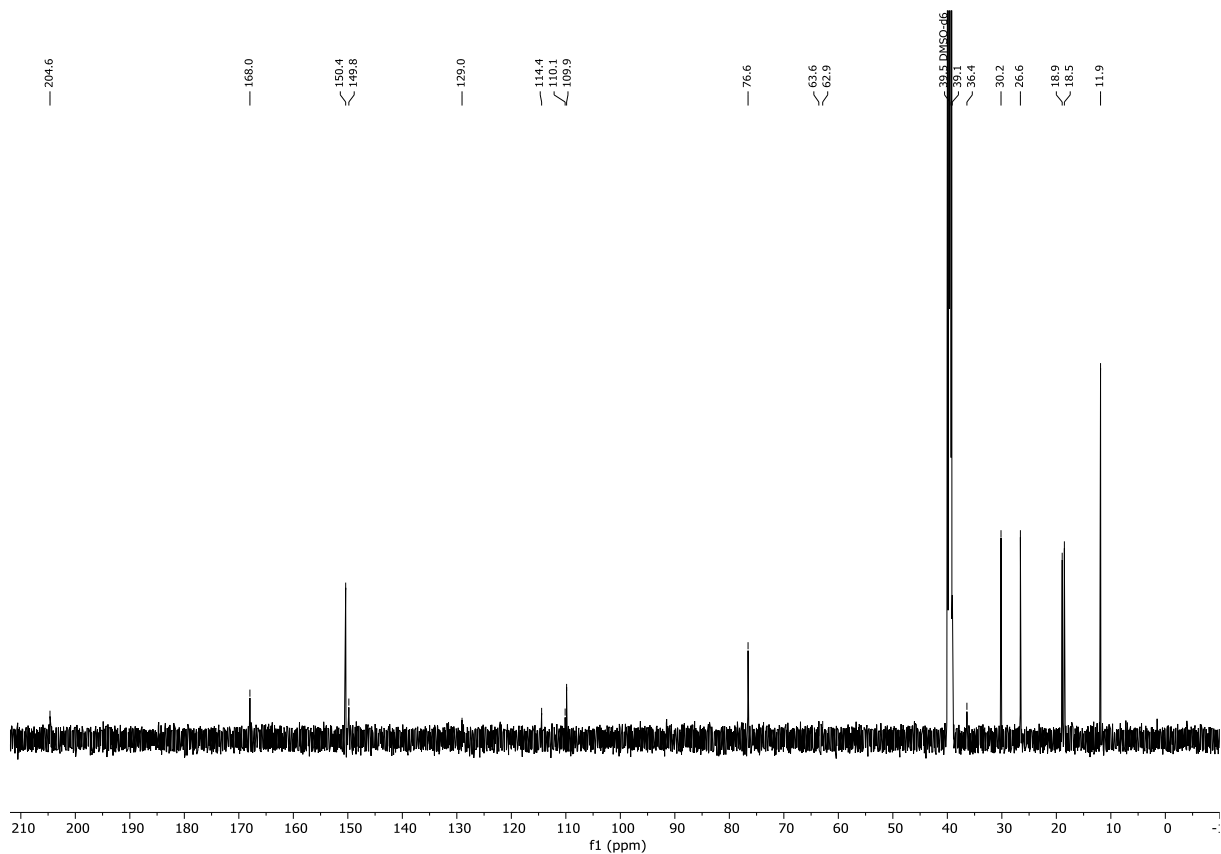


Abbildung 7.324: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-6-Chlor-14-deoxyxireno[10,11-*g*]oxacyclododecindion (**295**).

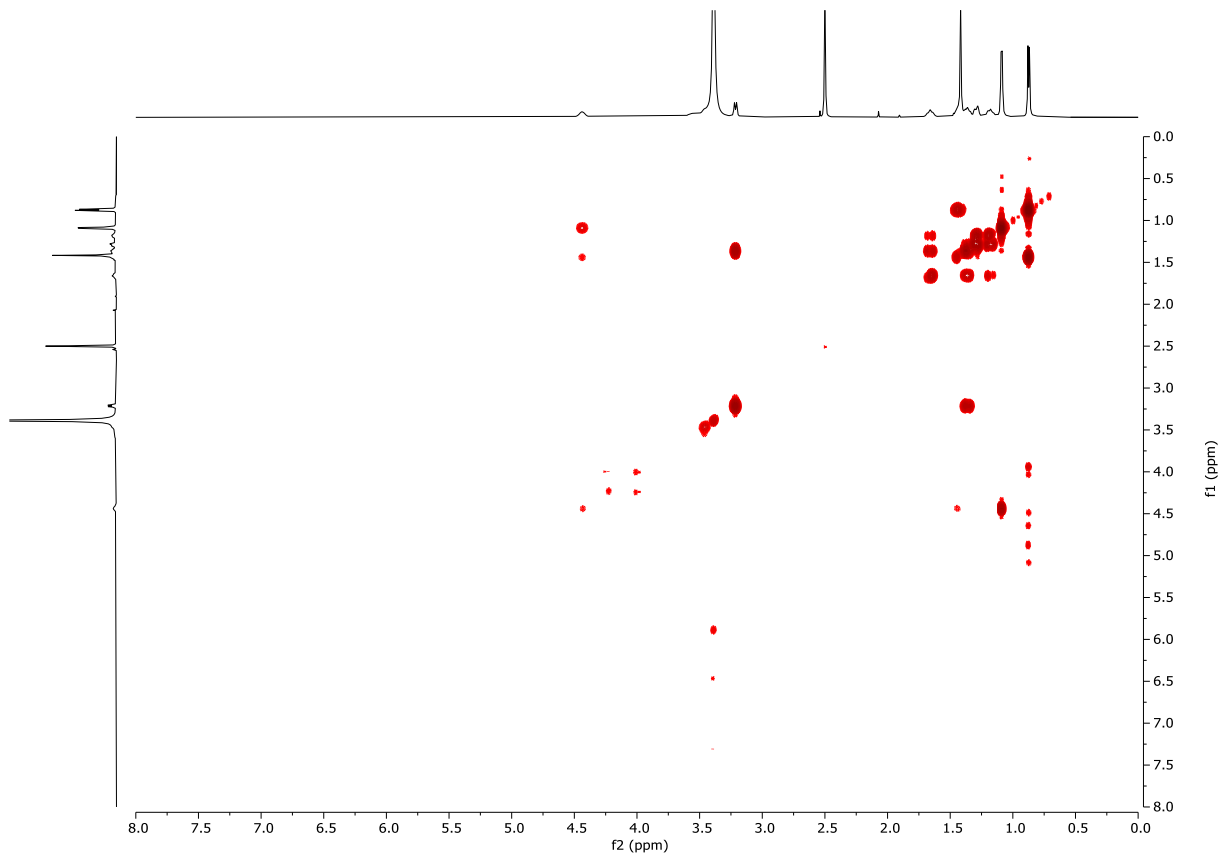


Abbildung 7.325: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-6-Chlor-14-deoxyoxireno[10,11-*g*]oxacyclododecindion (**295**).

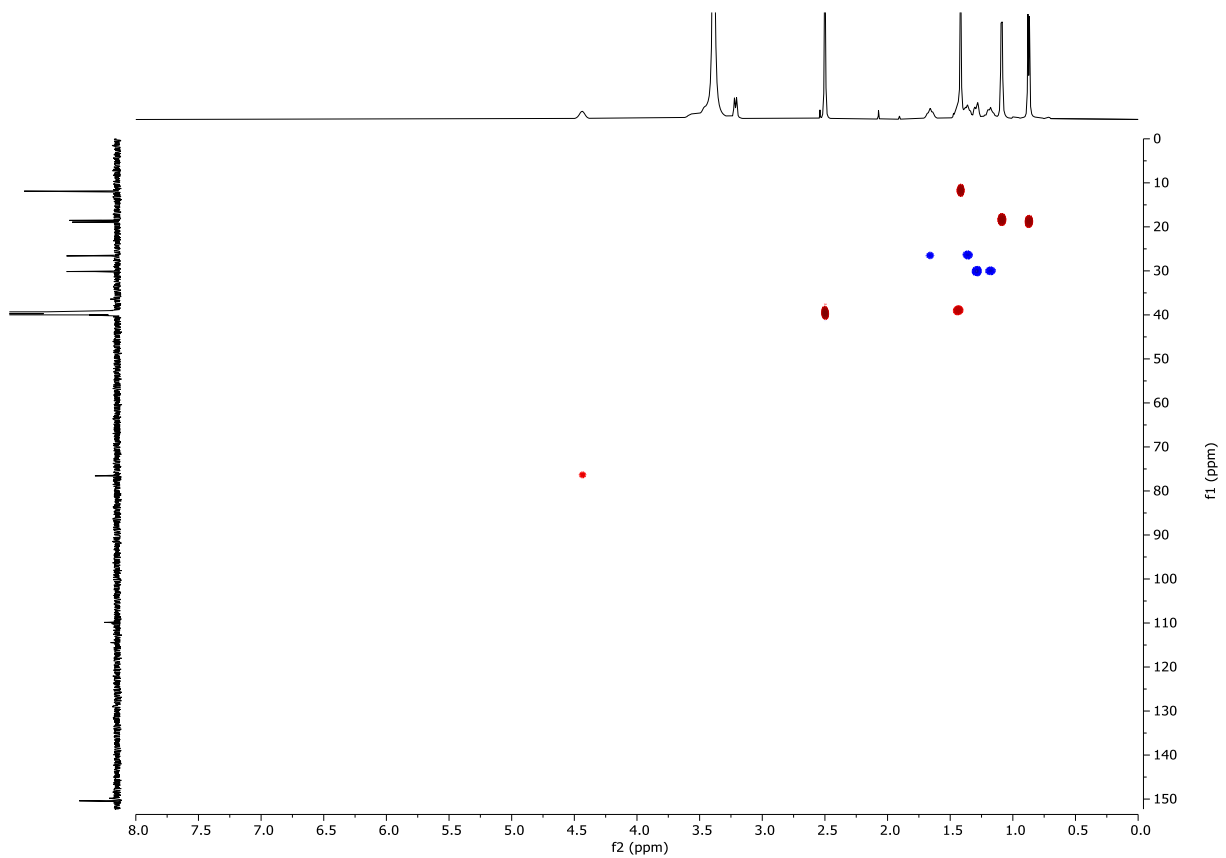


Abbildung 7.326: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-6-Chlor-14-deoxyoxireno[10,11-*g*]oxacyclododecindion (**295**).

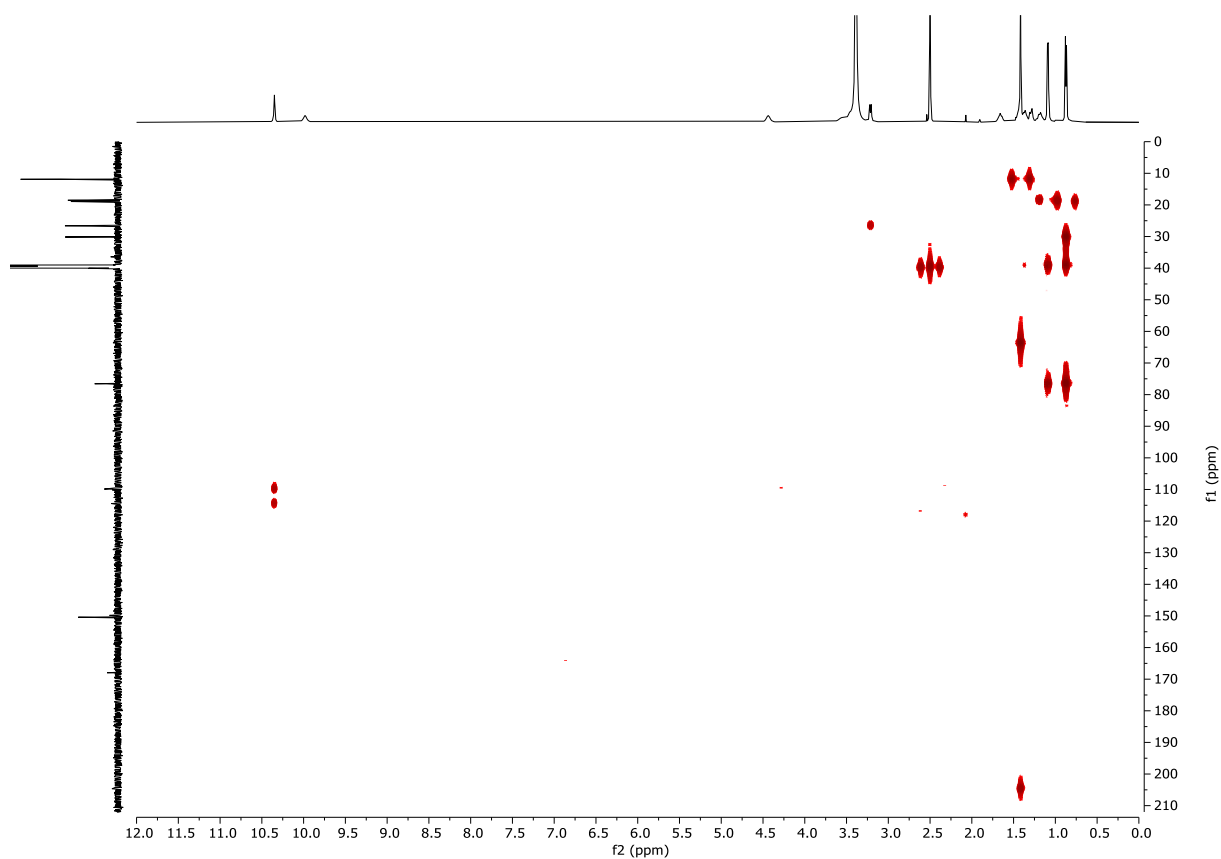


Abbildung 7.327: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-6-Chlor-14-deoxyoxireno[10,11-*g*]oxacyclododecindion (**295**).

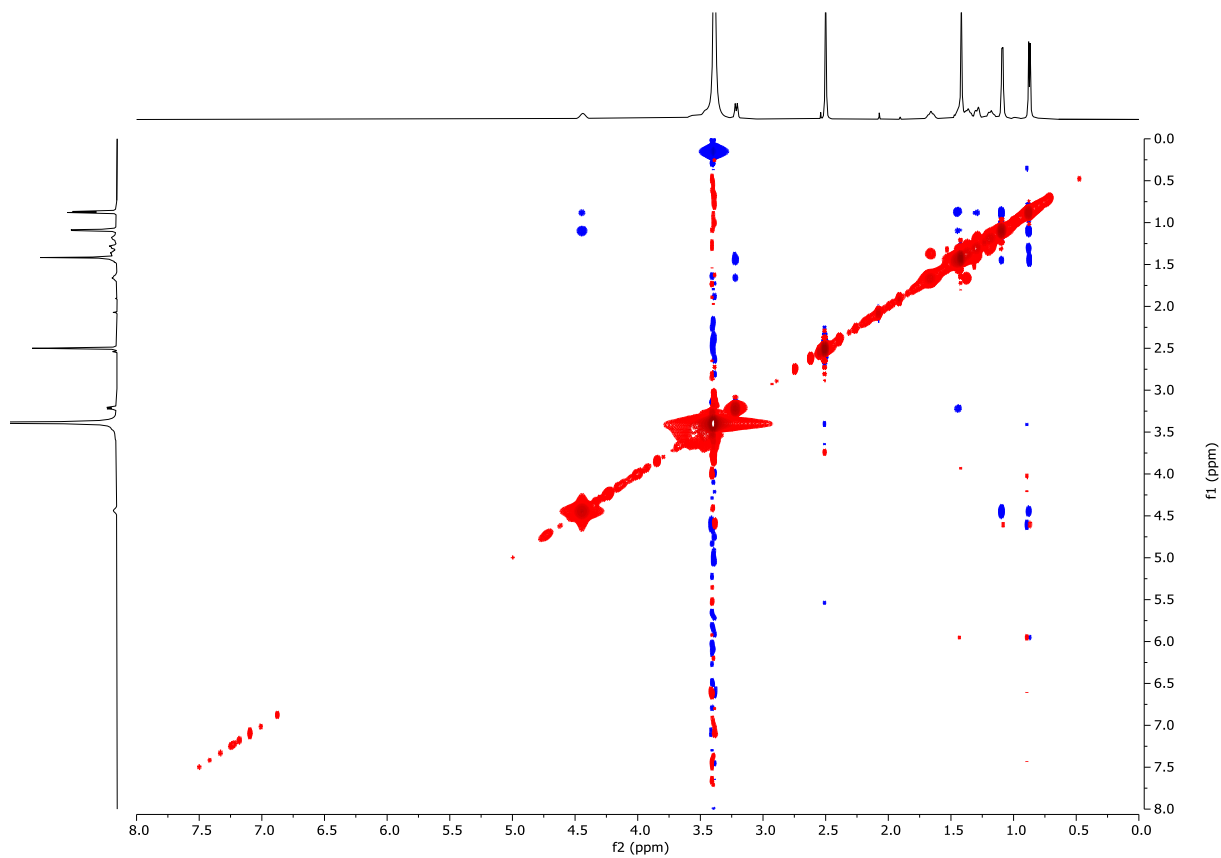
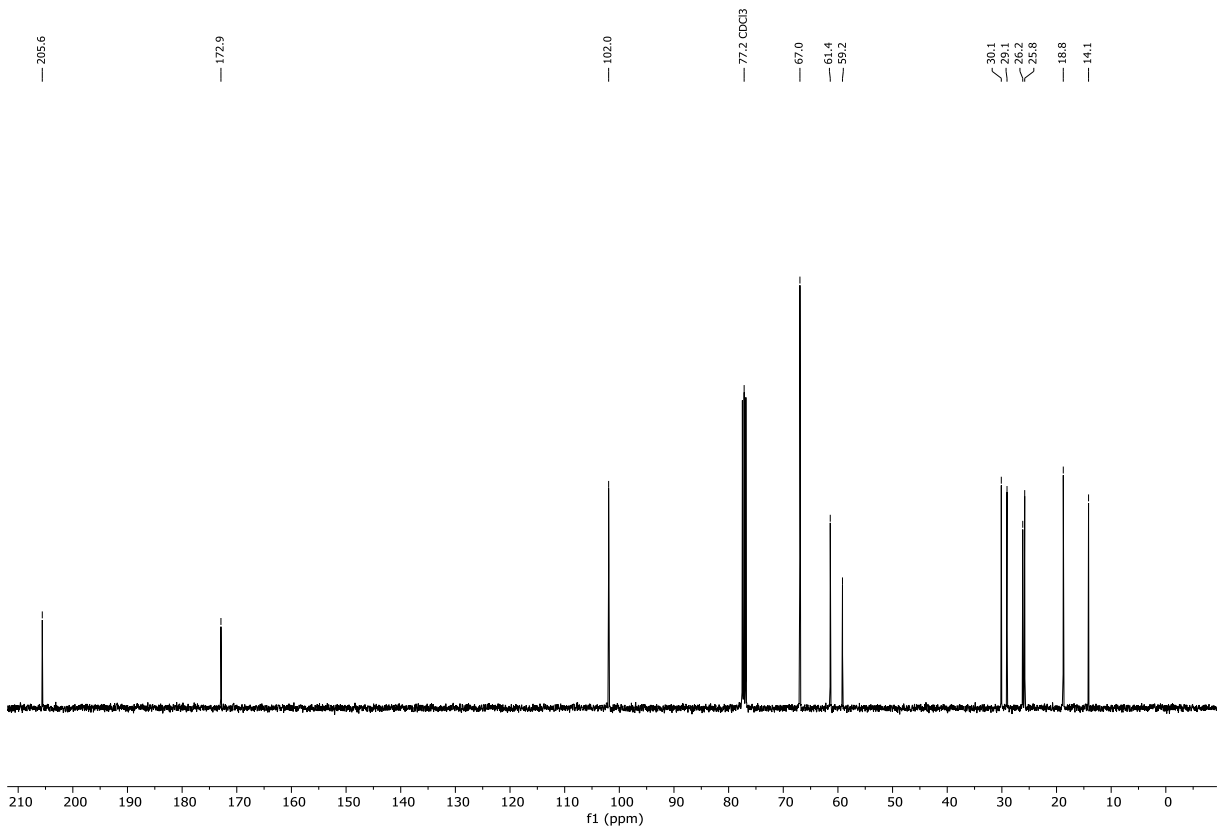
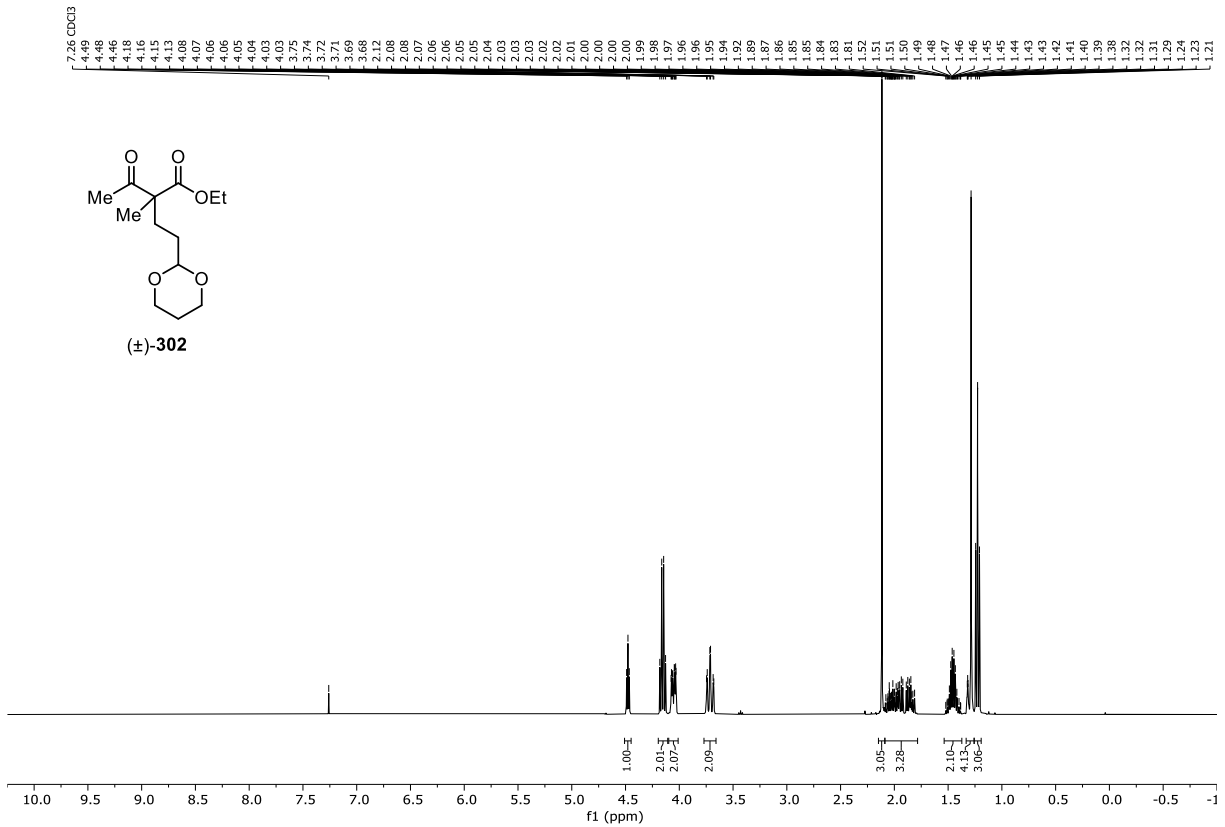


Abbildung 7.328: ^1H - ^1H -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (14*S*,15*R*)-6-Chlor-14-deoxyoxireno[10,11-*g*]oxacyclododecindion (**295**).

7.1.11 NMR-Spektren zu Kapitel 3.2.4



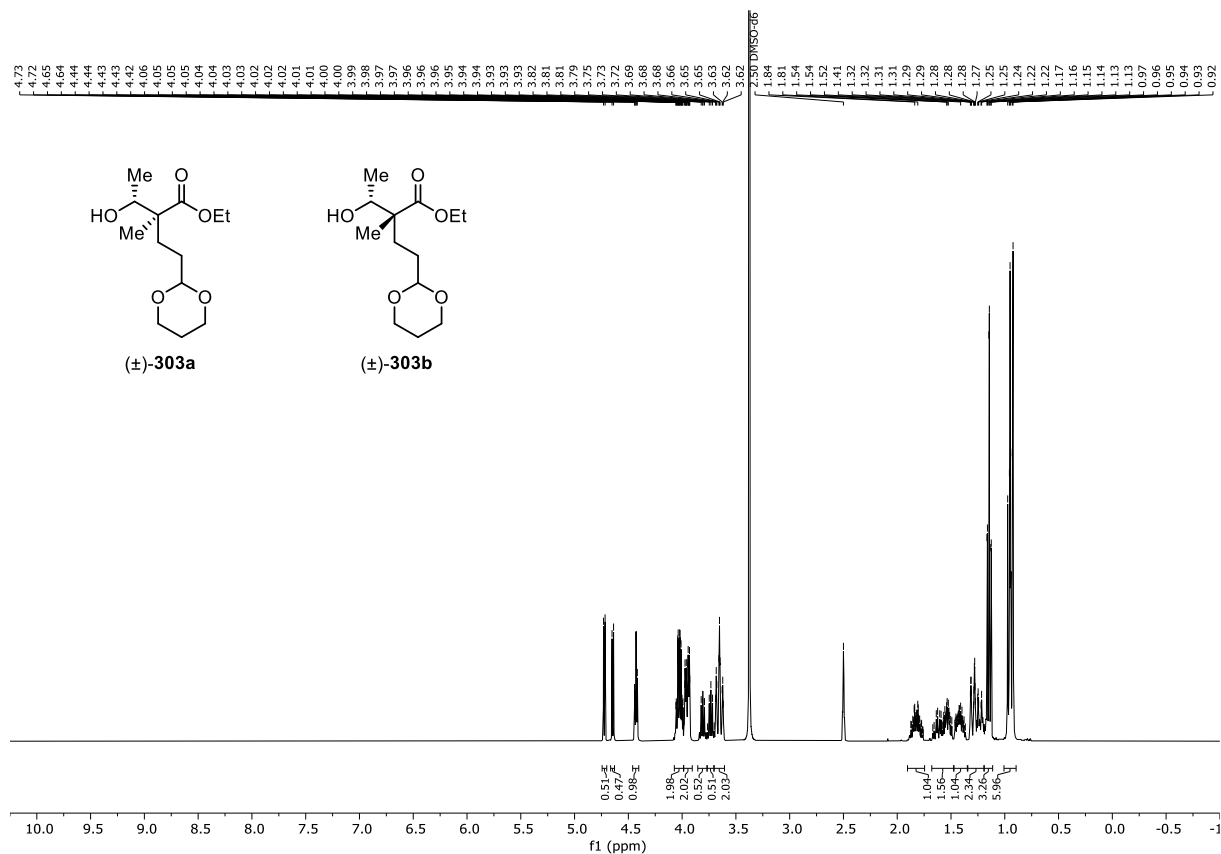


Abbildung 7.331: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, 296 K) von (±)-(*erythro*)- und (±)-(*threo*)-2-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl)-3-hydroxy-2-methylbutansäureethylester (**303a** & **303b**).

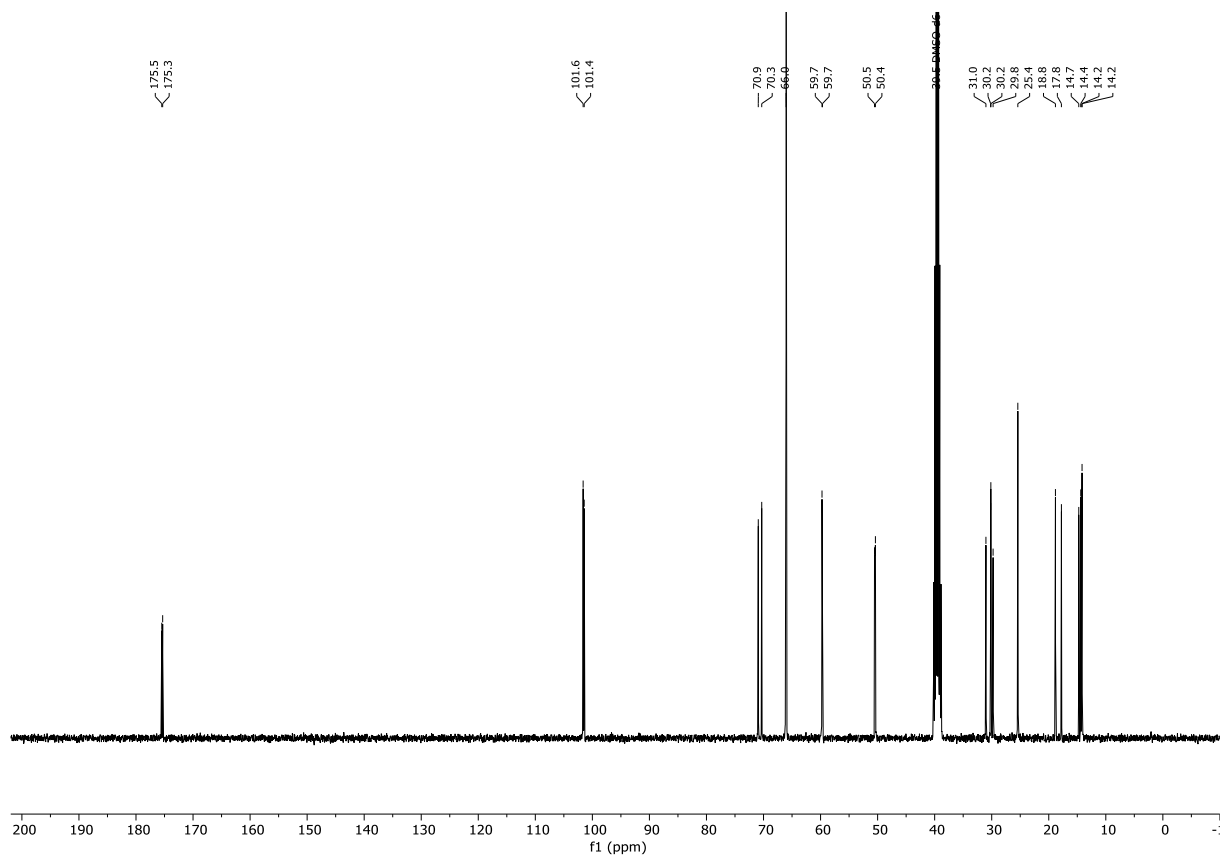
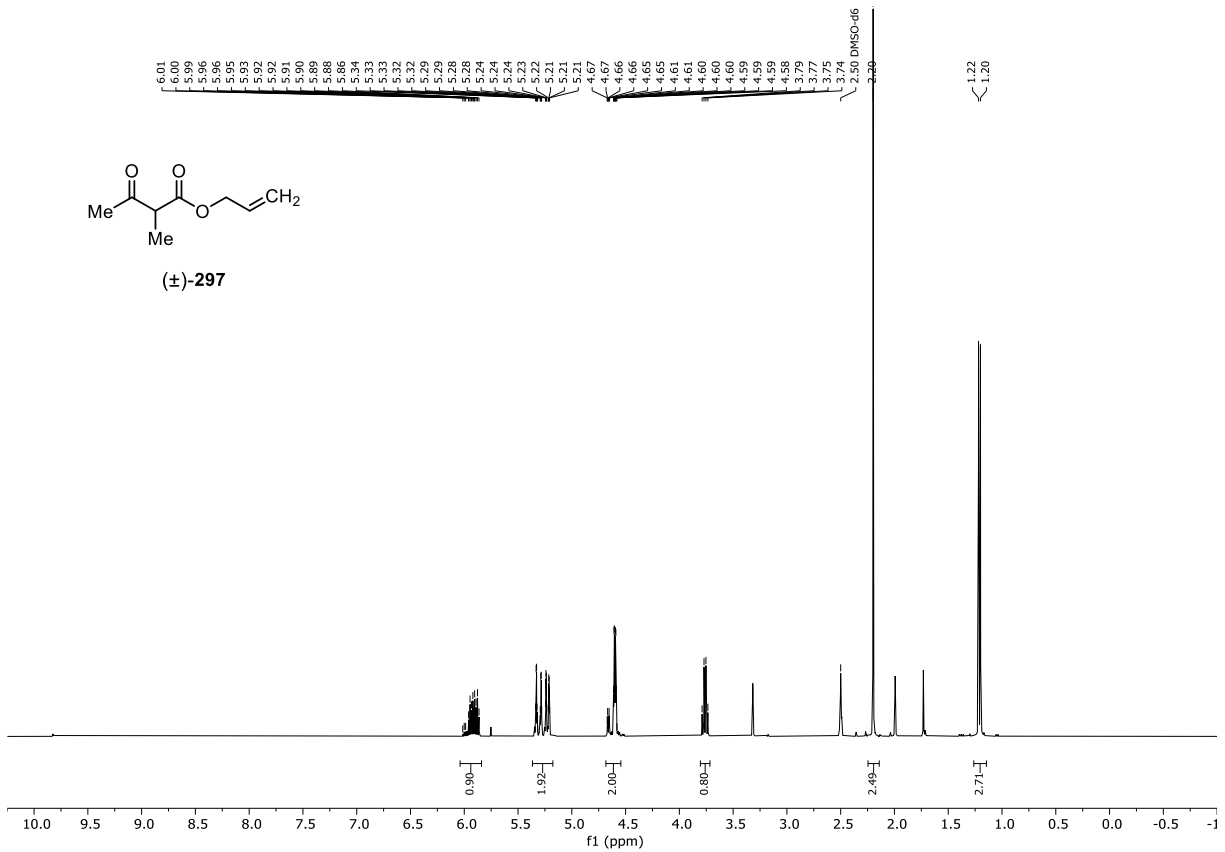
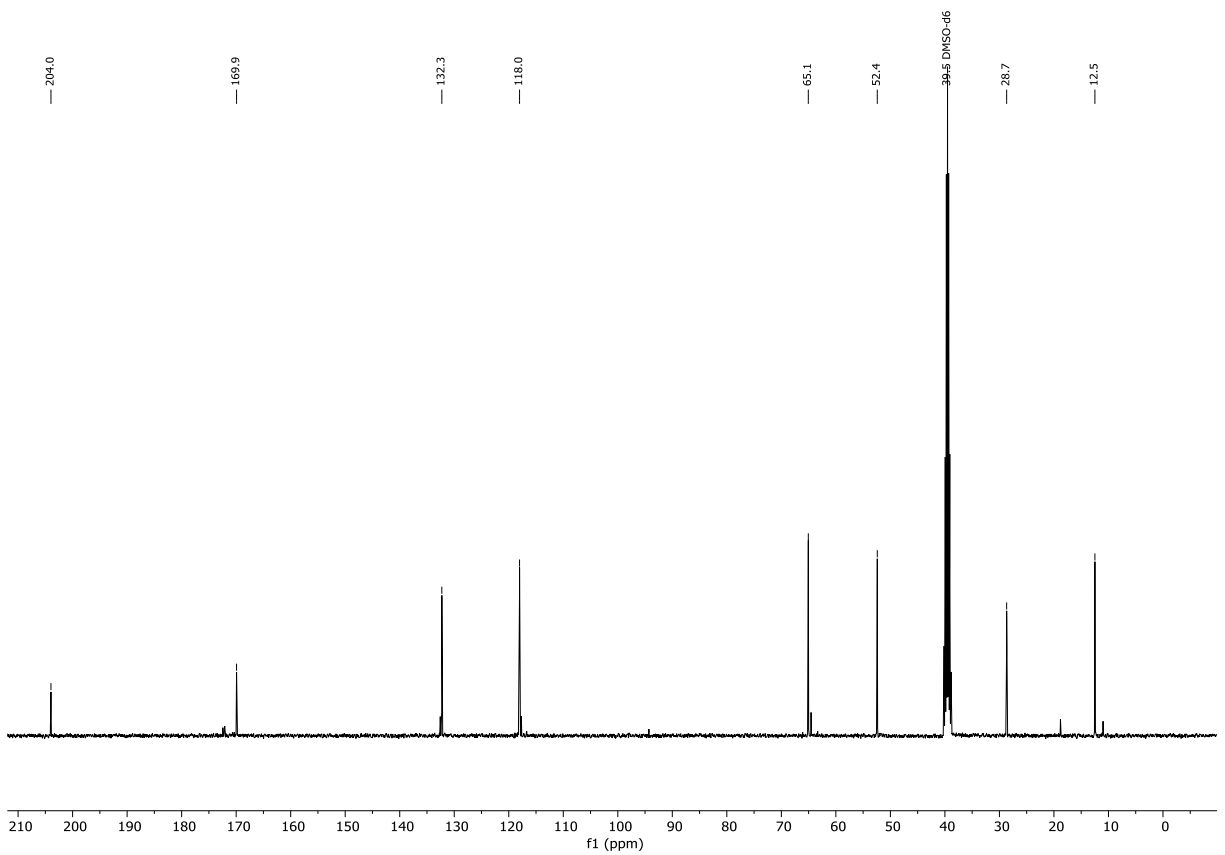


Abbildung 7.332: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz, 296 K) von (±)-(*erythro*)- und (±)-(*threo*)-2-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl)-3-hydroxy-2-methylbutansäureethylester (**303a** & **303b**).

Abbildung 7.333: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, 296 K) von (±)-2-Methyl-3-oxobutansäureallylester (297).Abbildung 7.334: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz, 296 K) von (±)-2-Methyl-3-oxobutansäureallylester (297).

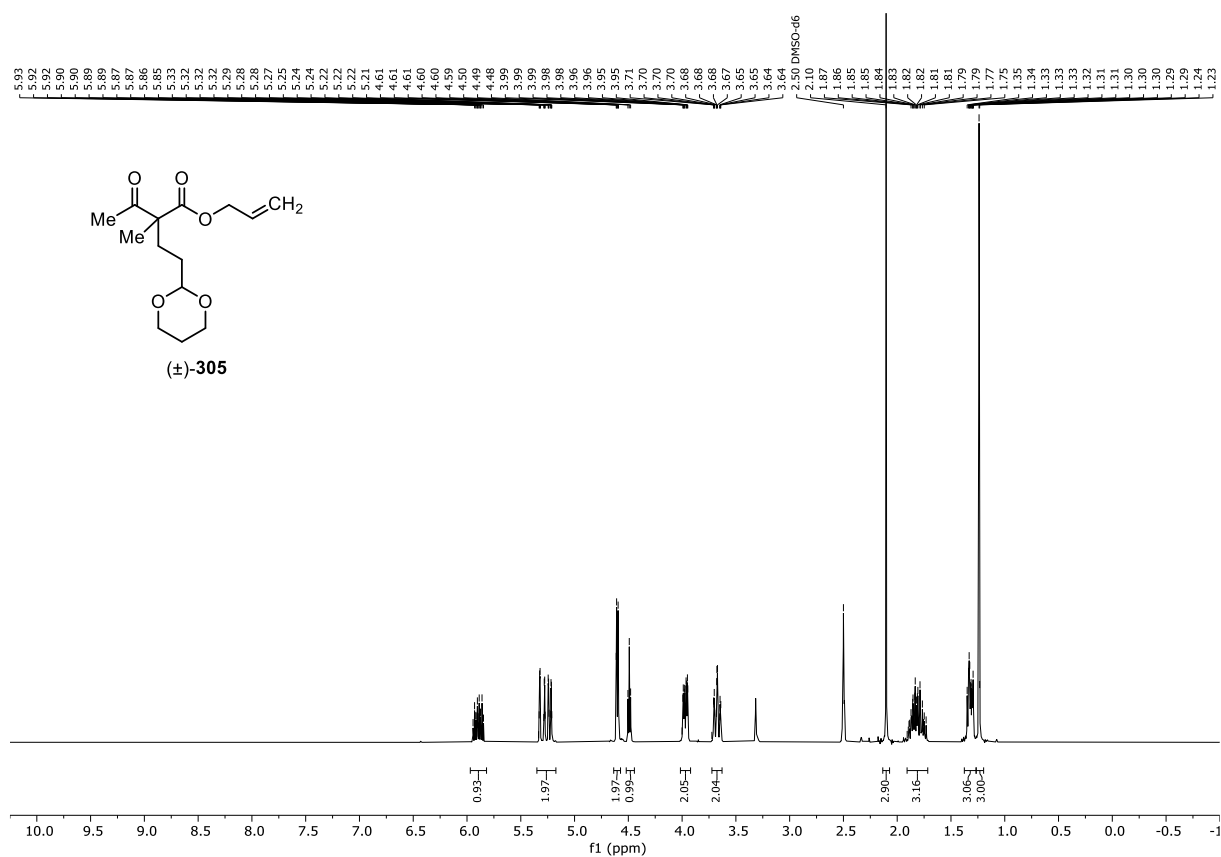


Abbildung 7.335: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, 296 K) von (±)-2-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl)-2-methyl-3-oxobutansäureallylester (305).

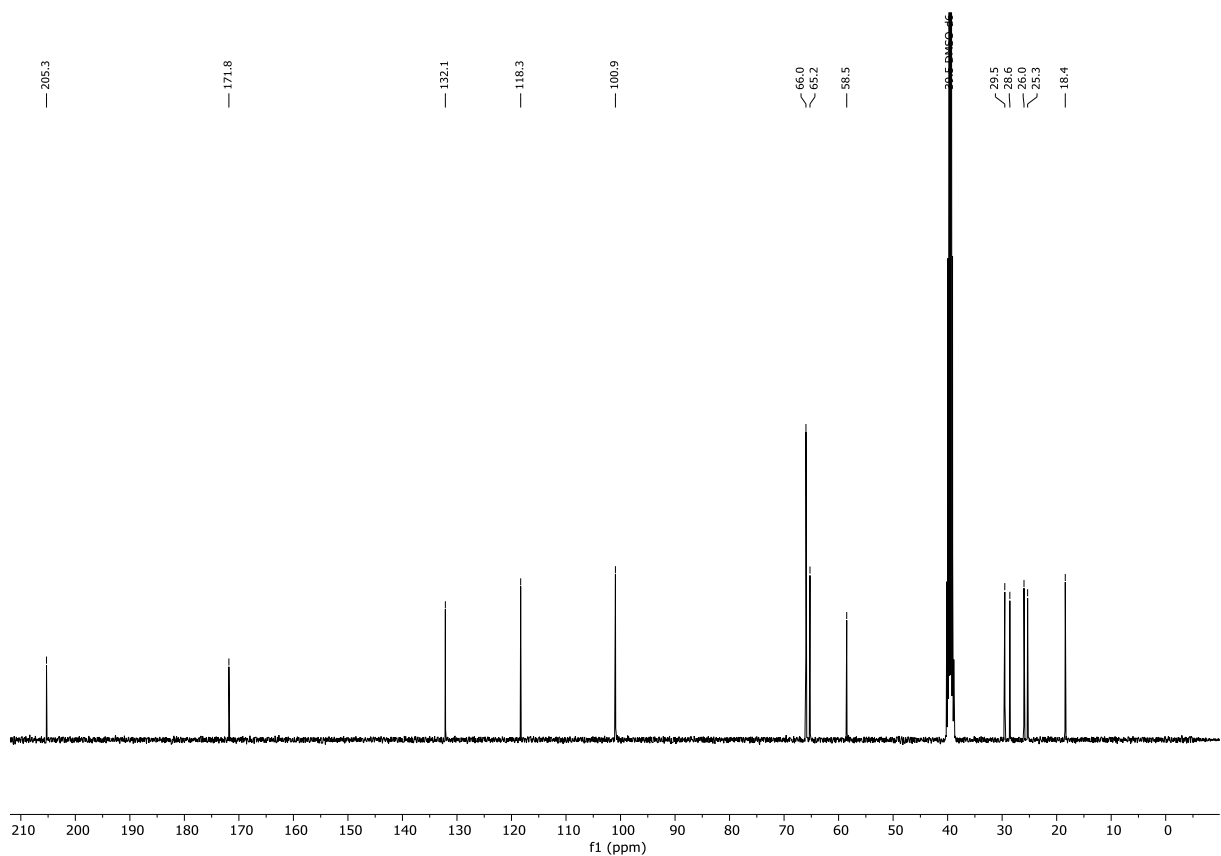


Abbildung 7.336: ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 101 MHz, 296 K) von (±)-2-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl)-2-methyl-3-oxobutansäureallylester (305).

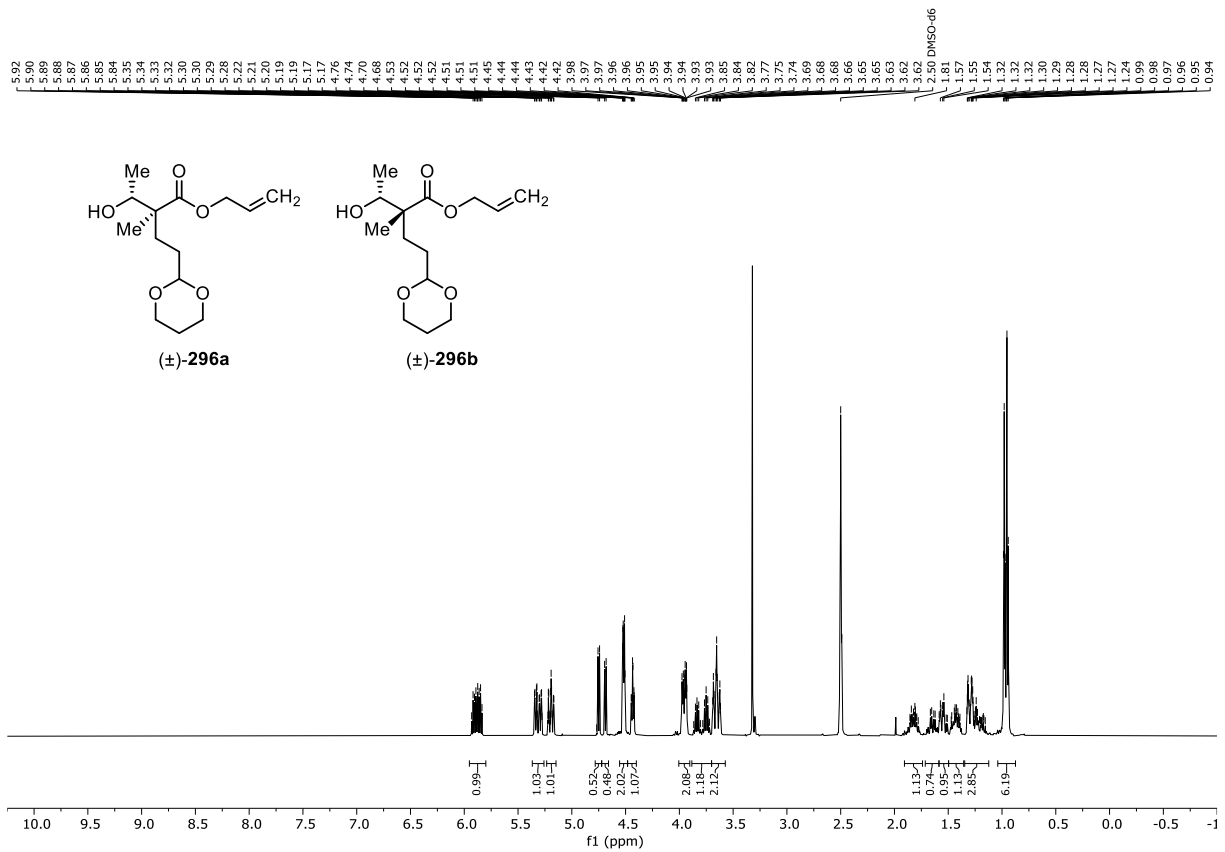


Abbildung 7.337: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, 296 K) von (\pm) -*erythro*- und (\pm) -*threo*-2-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl)-3-hydroxy-2-methylbutansäureallylester (**296a** & **296b**).

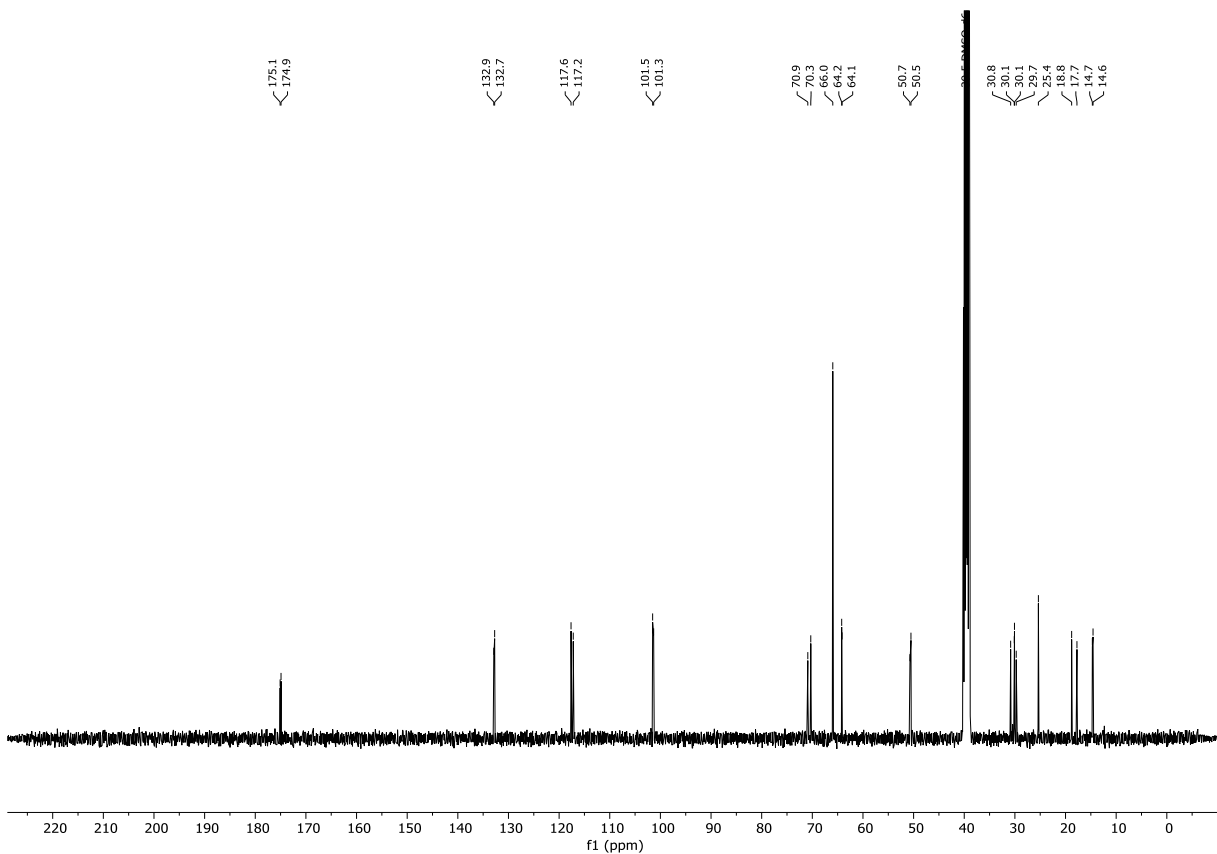


Abbildung 7.338: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz, 296 K) von (\pm) -*erythro*- und (\pm) -*threo*-2-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl)-3-hydroxy-2-methylbutansäureallylester (**296a** & **296b**).

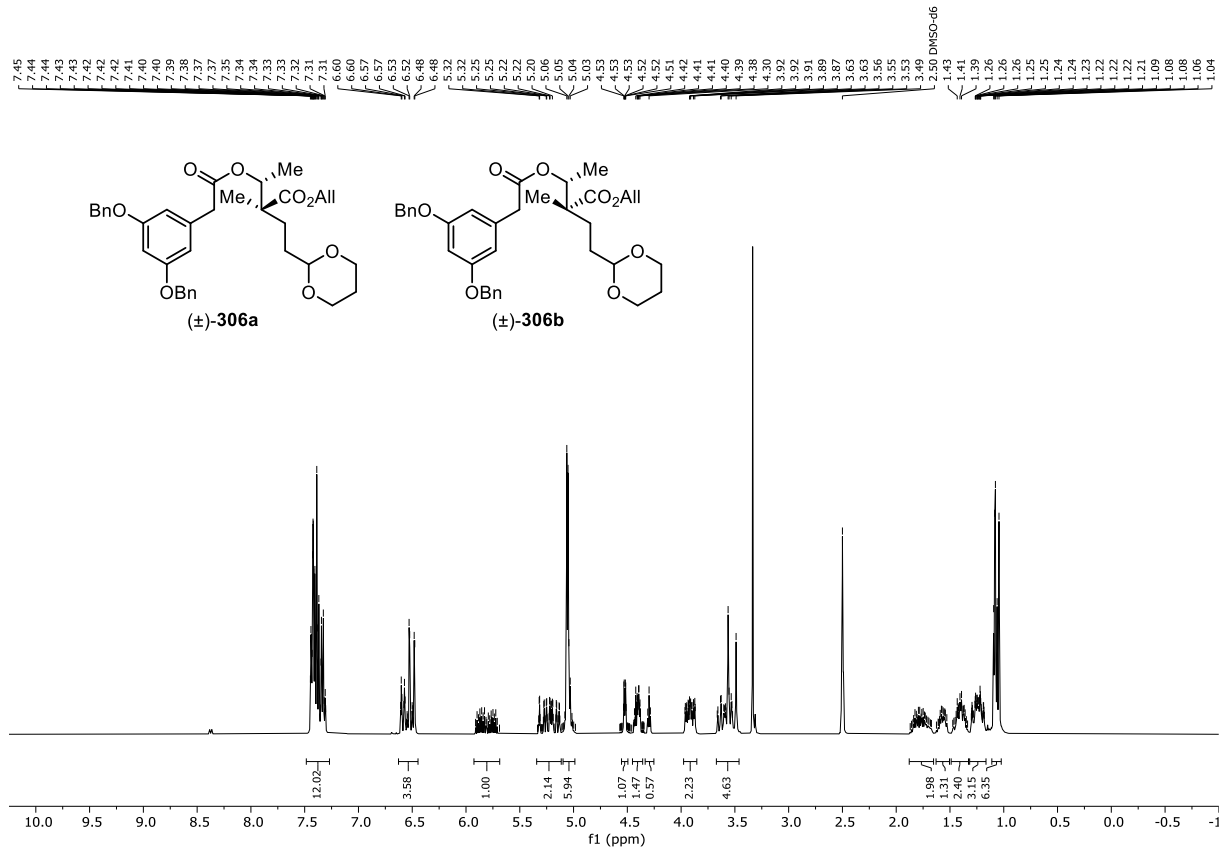


Abbildung 7.339: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, 296 K) von (\pm)-(*erythro*)- und (\pm)-(*threo*)-2-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl)-3-(2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2-methylbutansäureallylester (**306a** & **306b**).

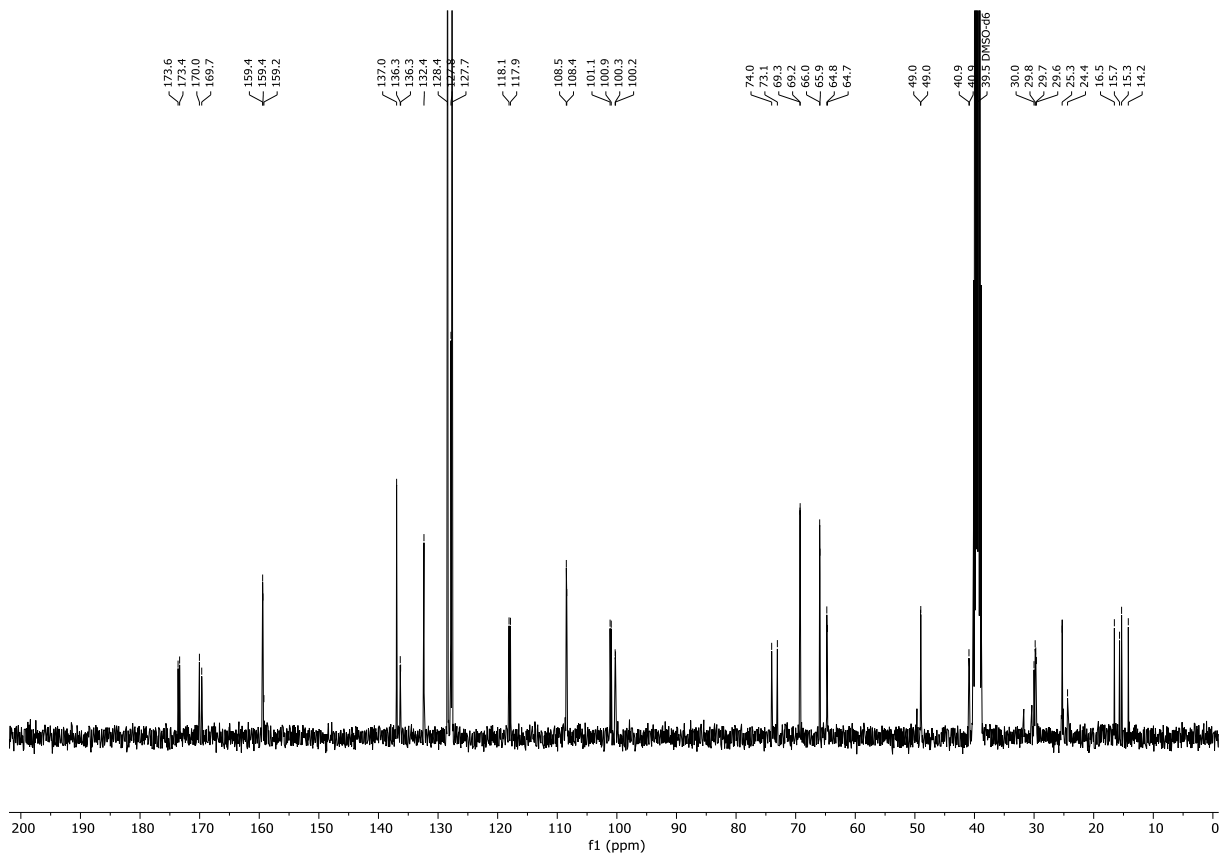


Abbildung 7.340: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz, 296 K) von (\pm)-(*erythro*)- und (\pm)-(*threo*)-2-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl)-3-(2-(3,5-bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)-2-methylbutansäureallylester (**306a** & **306b**).

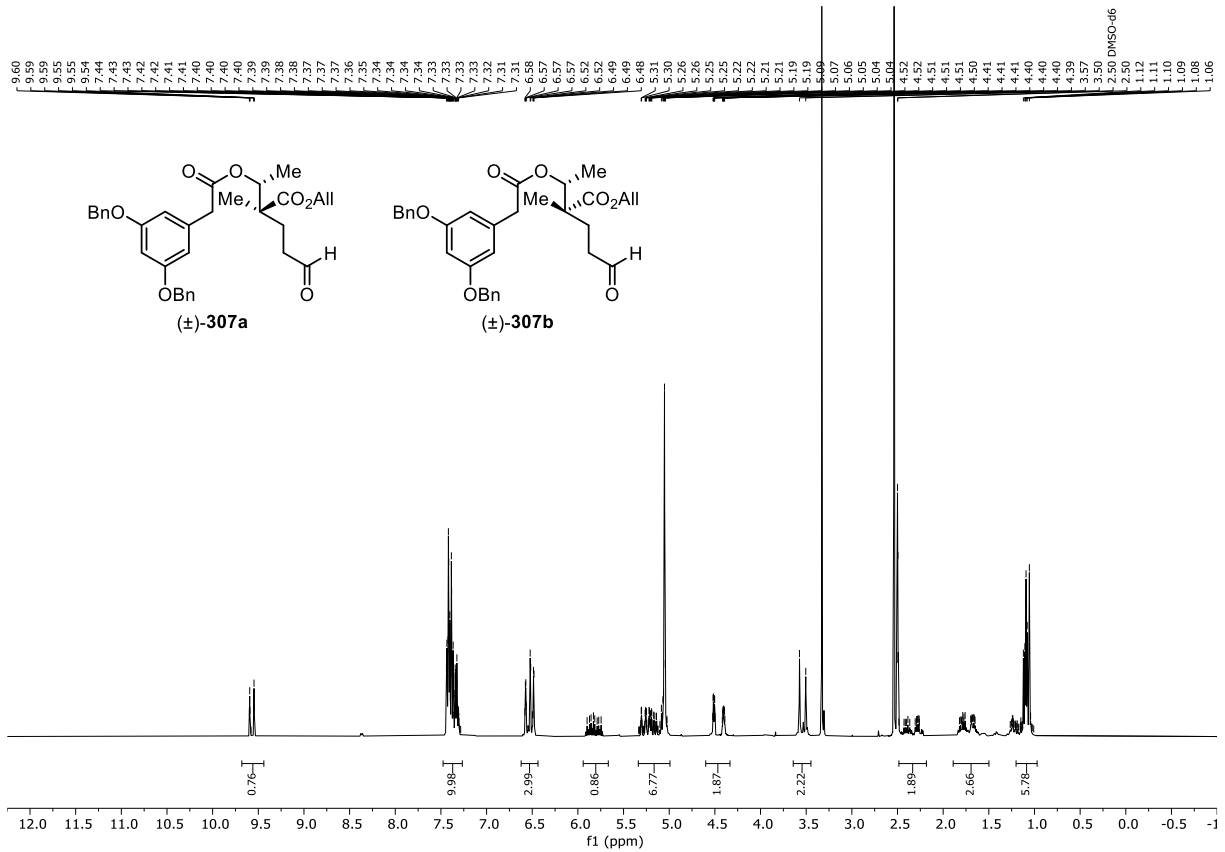


Abbildung 7.341: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, 296 K) von (\pm) -*erythro*- und (\pm) -*threo*-2-(1-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)ethyl)-2-methyl-5-oxopentanoylester (**307a** & **307b**).

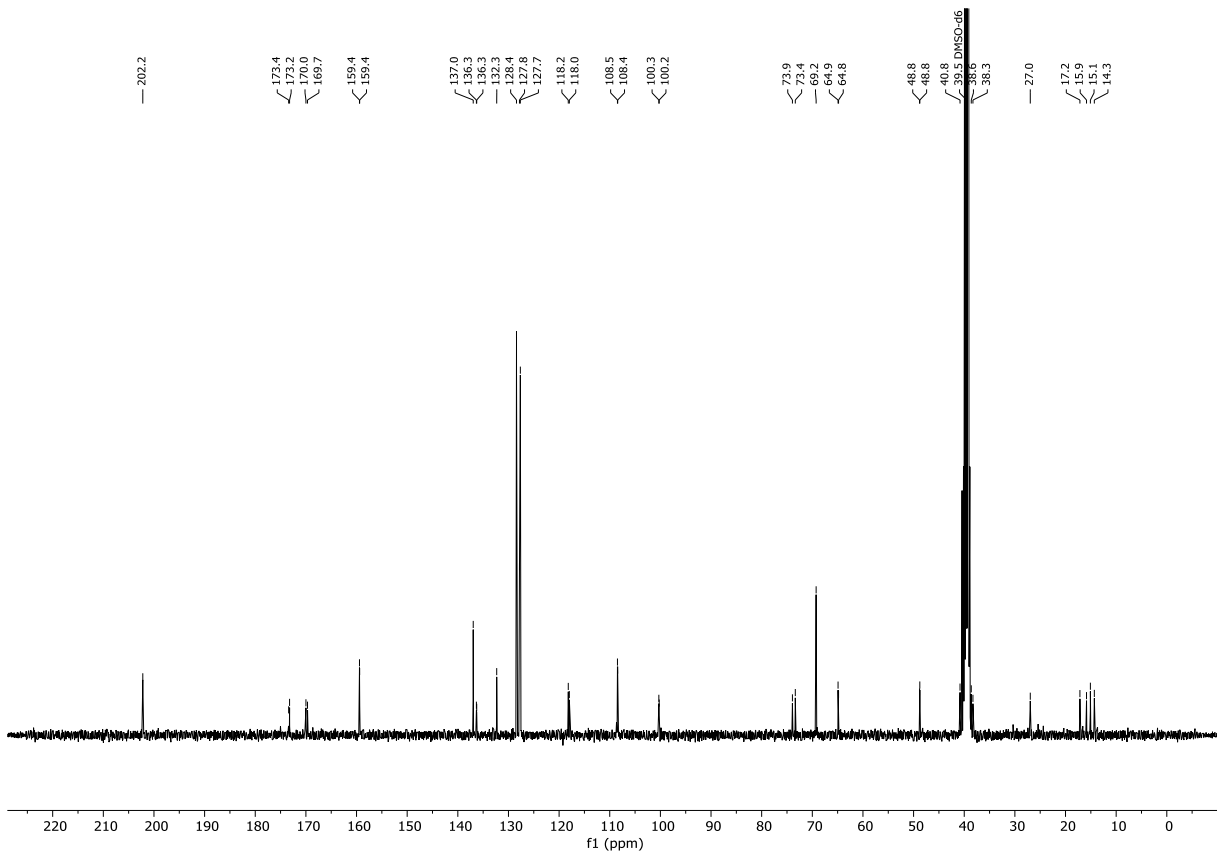


Abbildung 7.342: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 101 MHz, 296 K) von (\pm) -*erythro*- und (\pm) -*threo*-2-(1-(2-(3,5-Bis(benzyloxy)phenyl)acetoxy)ethyl)-2-methyl-5-oxopentanoylester (**307a** & **307b**).

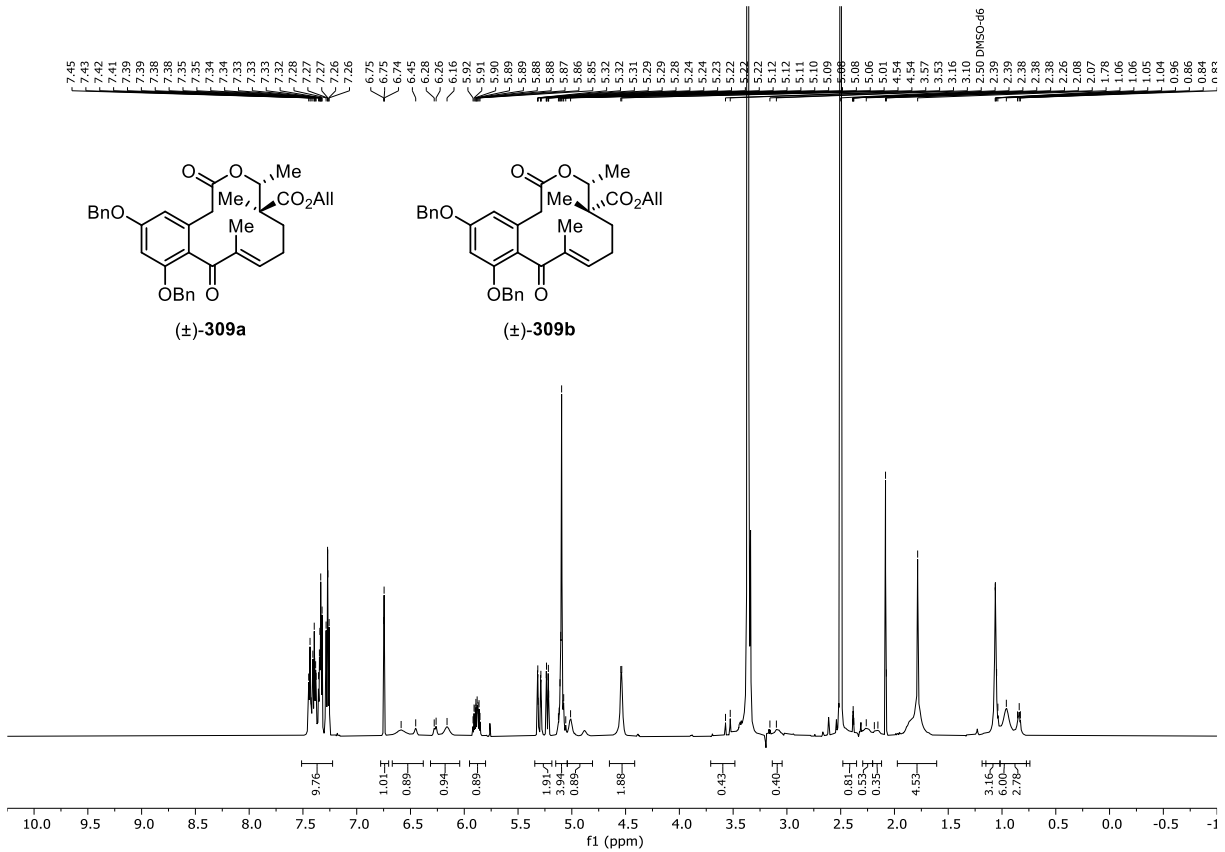


Abbildung 7.345: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz, 296 K) von (±)-(*erythro*)- and (±)-(*threo*)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-allylacetat-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**309a** & **309b**).

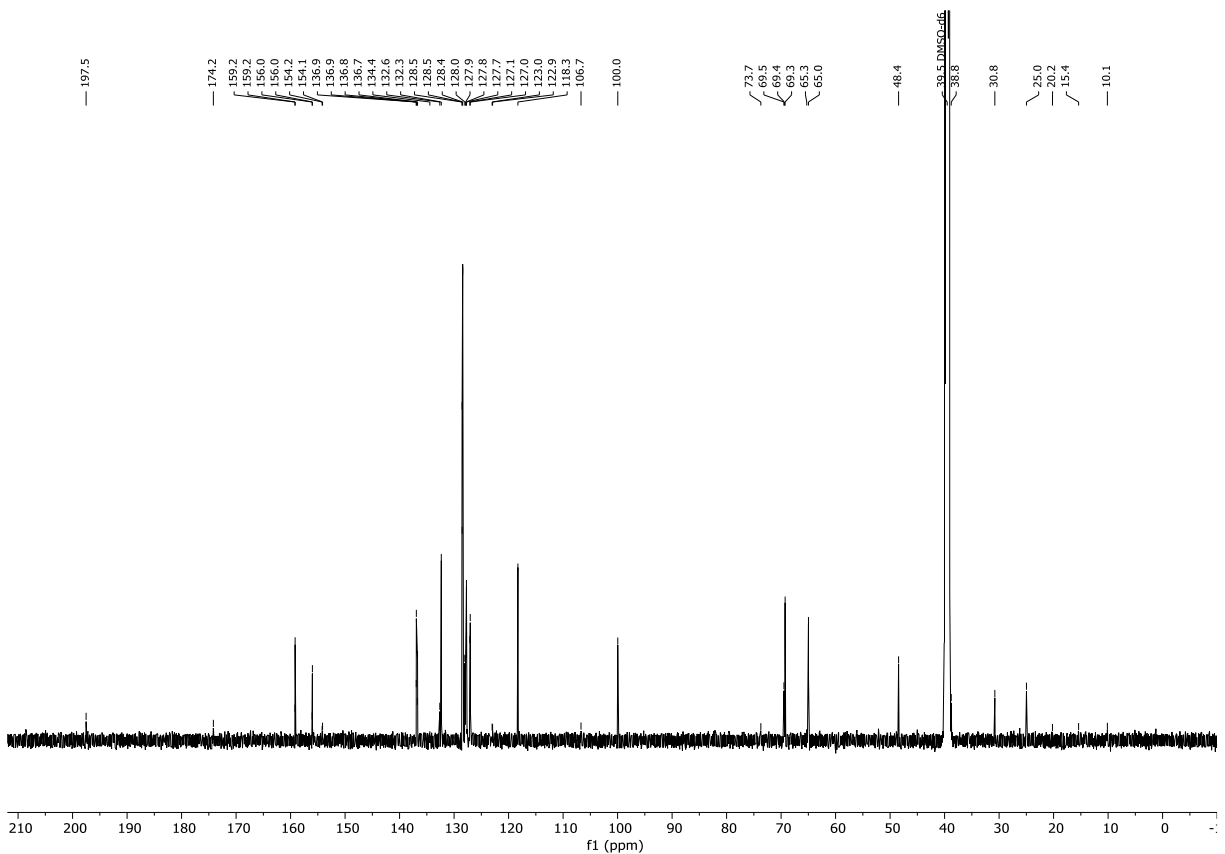


Abbildung 7.346: ¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz, 296 K) von (±)-(*erythro*)- and (±)-(*threo*)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-allylacetat-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**309a** & **309b**).

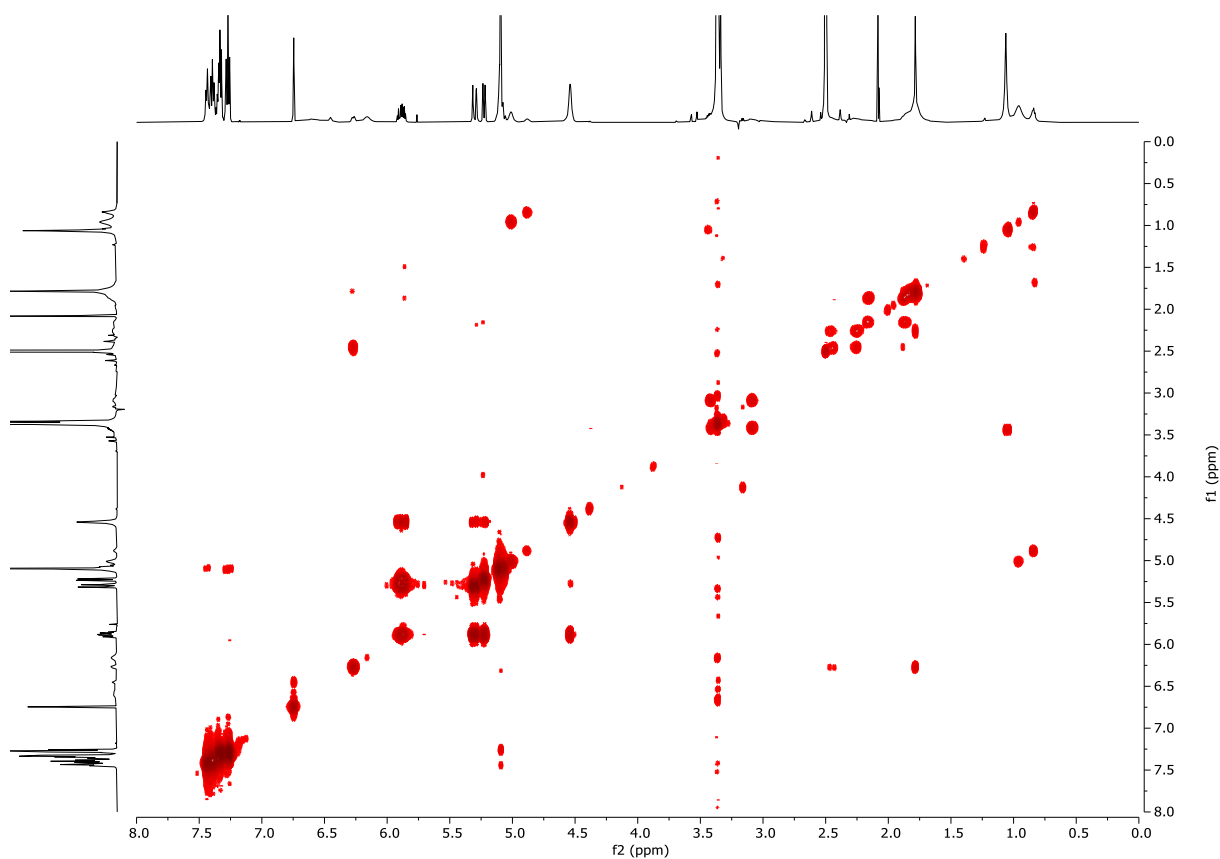


Abbildung 7.347: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(*erythro*)- and (\pm)-(*threo*)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-allylacetat-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**309a** & **309b**).

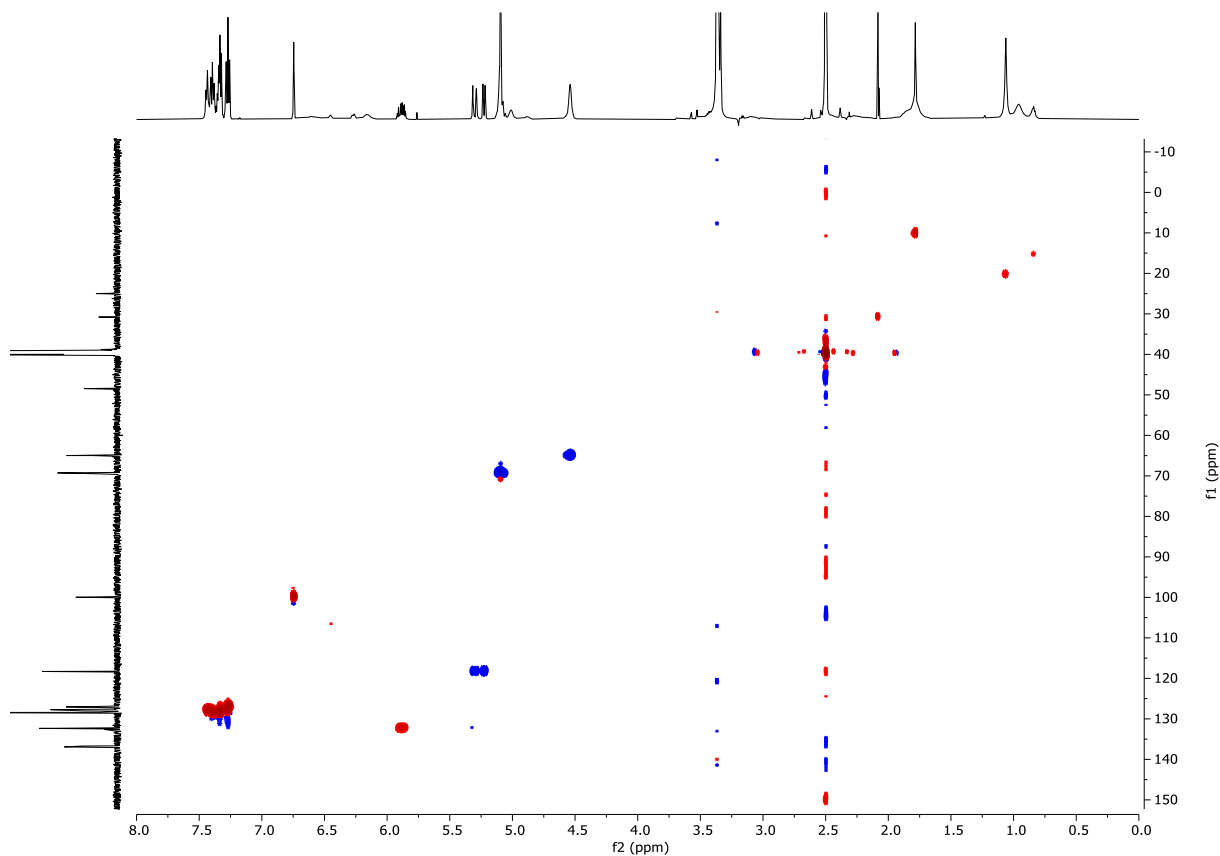


Abbildung 7.348: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(*erythro*)- and (\pm)-(*threo*)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-allylacetat-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**309a** & **309b**).

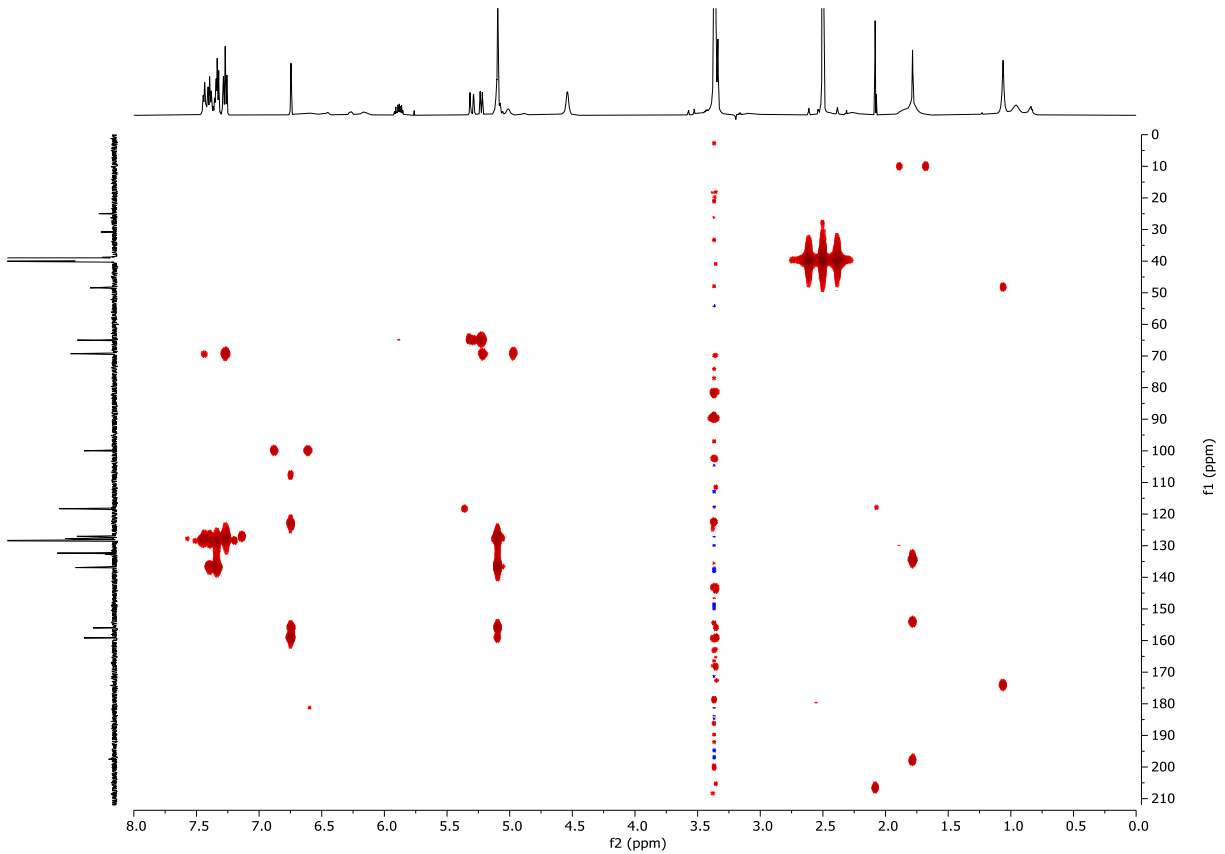


Abbildung 7.349: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(*erythro*)- and (\pm)-(*threo*)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-allylacetat-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**309a** & **309b**).

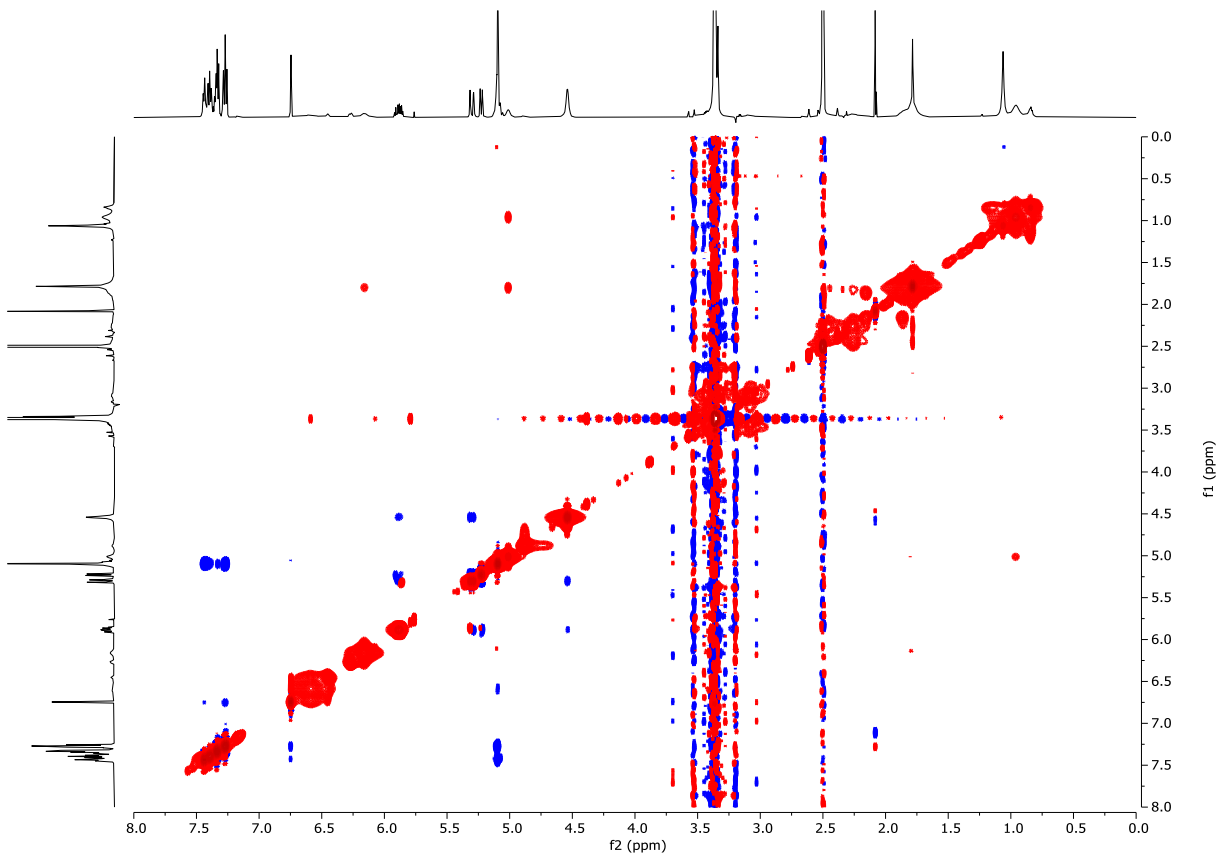


Abbildung 7.350: ^1H - ^1H -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(*erythro*)- and (\pm)-(*threo*)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-allylacetat-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**309a** & **309b**).

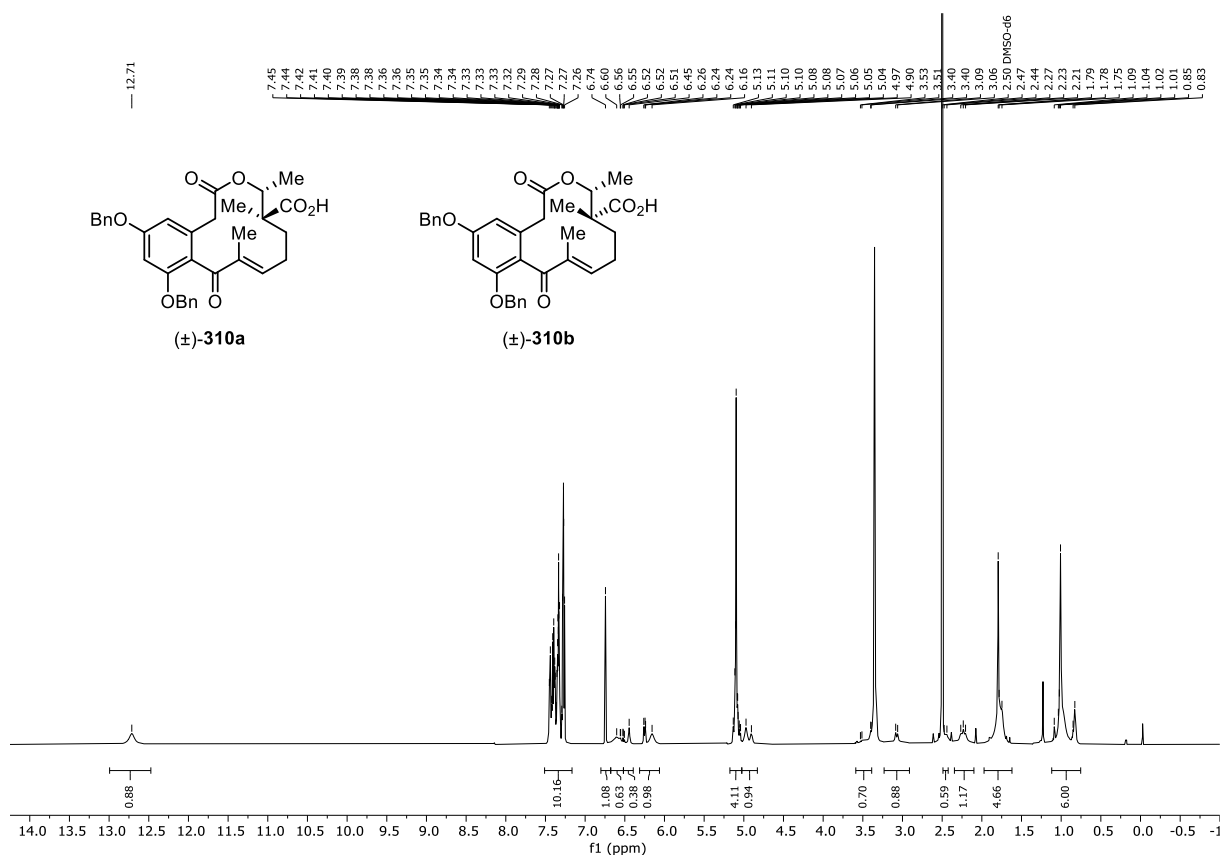


Abbildung 7.351: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm) -(*erythro*)- and (\pm) -(*threo*)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-methansäure-4-dechlor-14-deoxyxacyclododecindion (**310a** & **310b**).

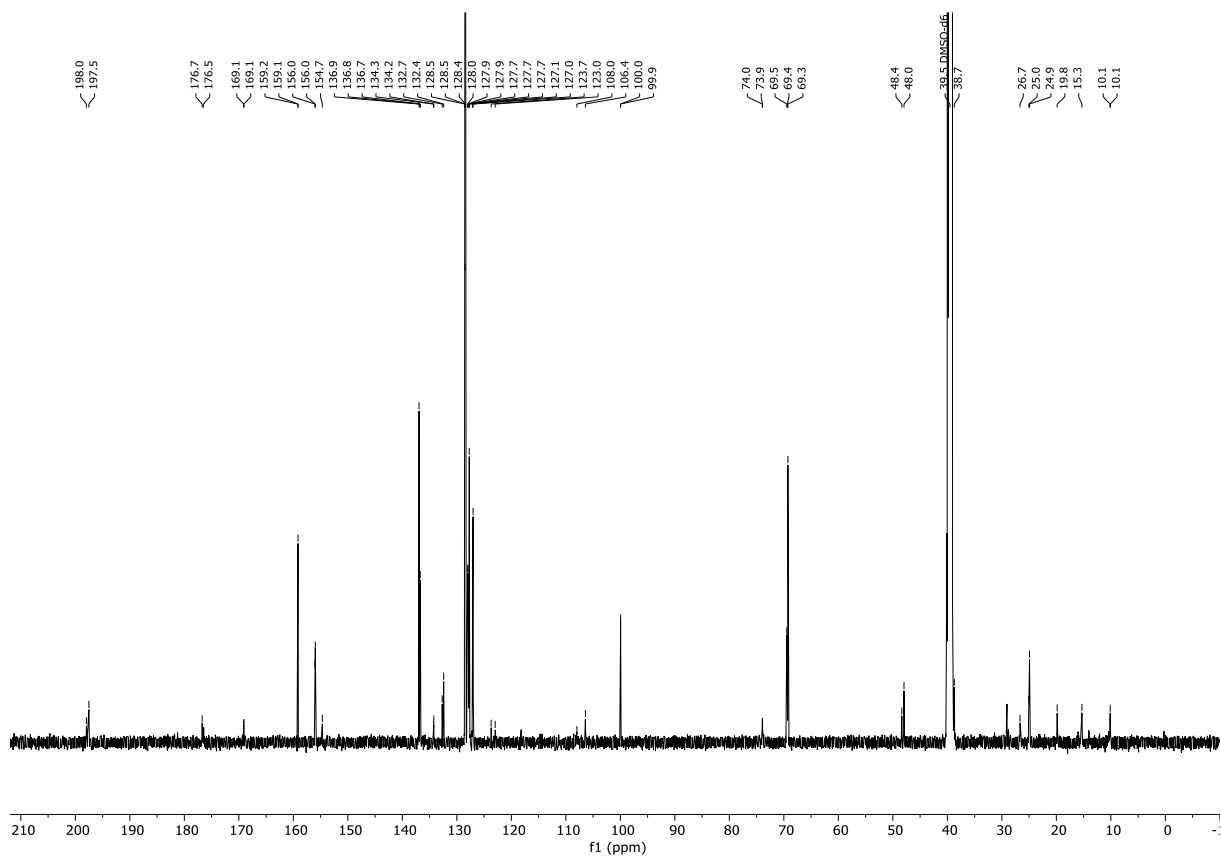


Abbildung 7.352: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz, 296 K) von (\pm) -(*erythro*)- and (\pm) -(*threo*)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-methansäure-4-dechlor-14-deoxyxacyclododecindion (**310a** & **310b**).

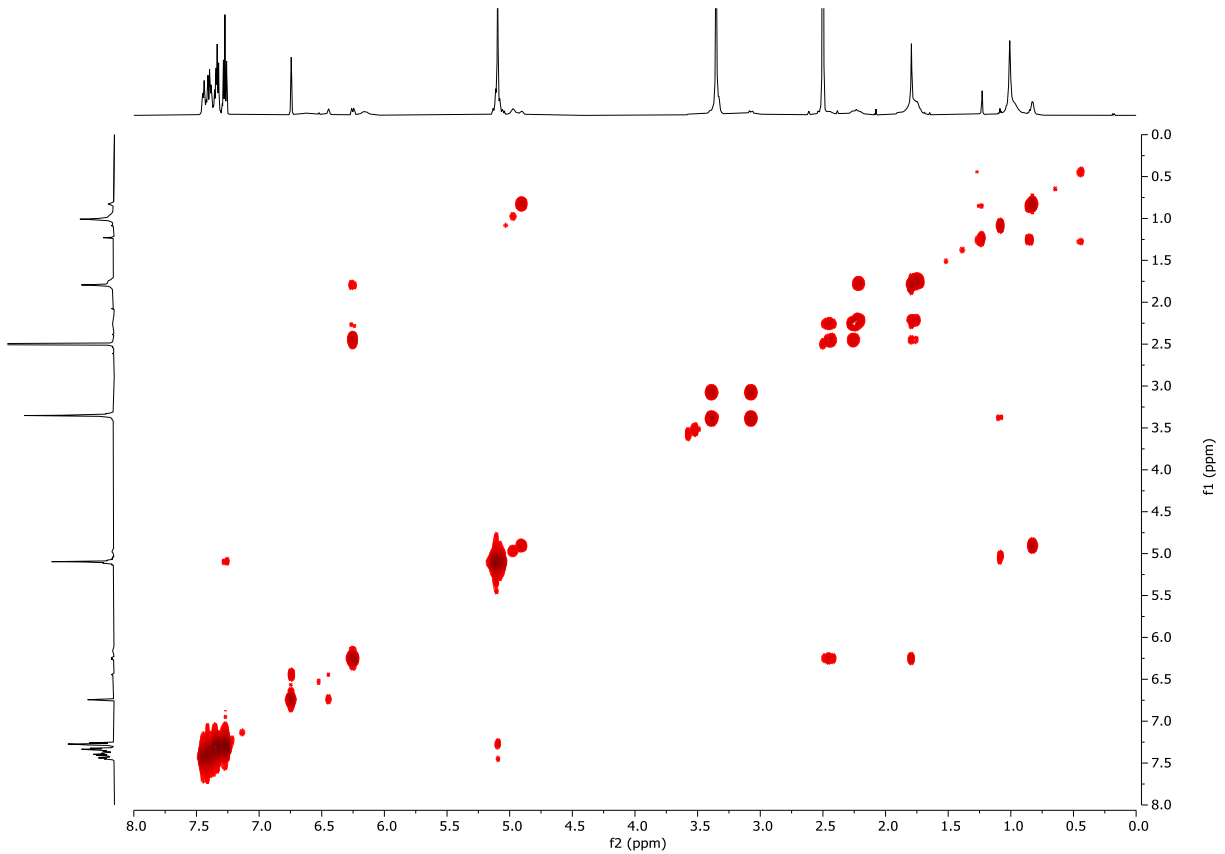


Abbildung 7.353: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(*erythro*)- and (\pm)-(*threo*)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-methansäure-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**310a** & **310b**).

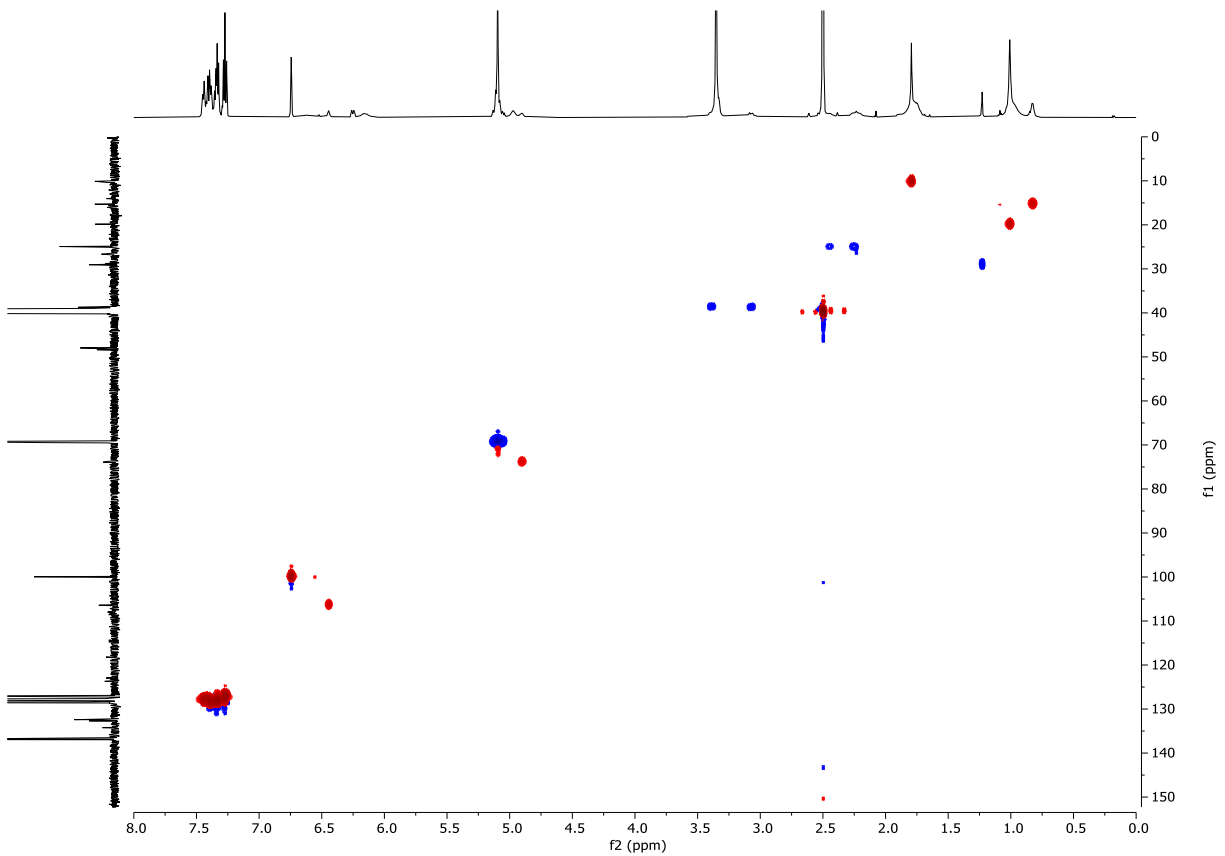


Abbildung 7.354: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(*erythro*)- and (\pm)-(*threo*)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-methansäure-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**310a** & **310b**).

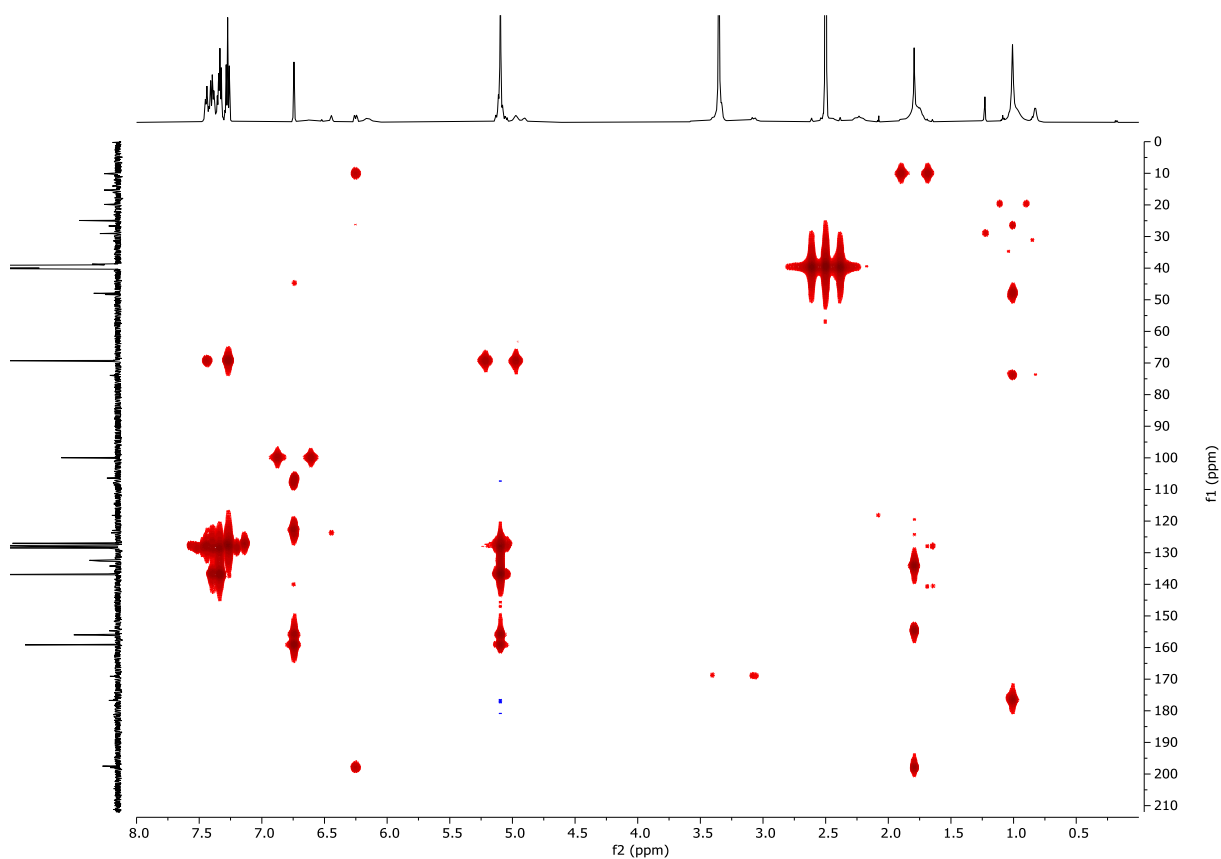


Abbildung 7.355: ^1H - ^{13}C -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(*erythro*)- und (\pm)-(*threo*)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-methansäure-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**310a** & **310b**).

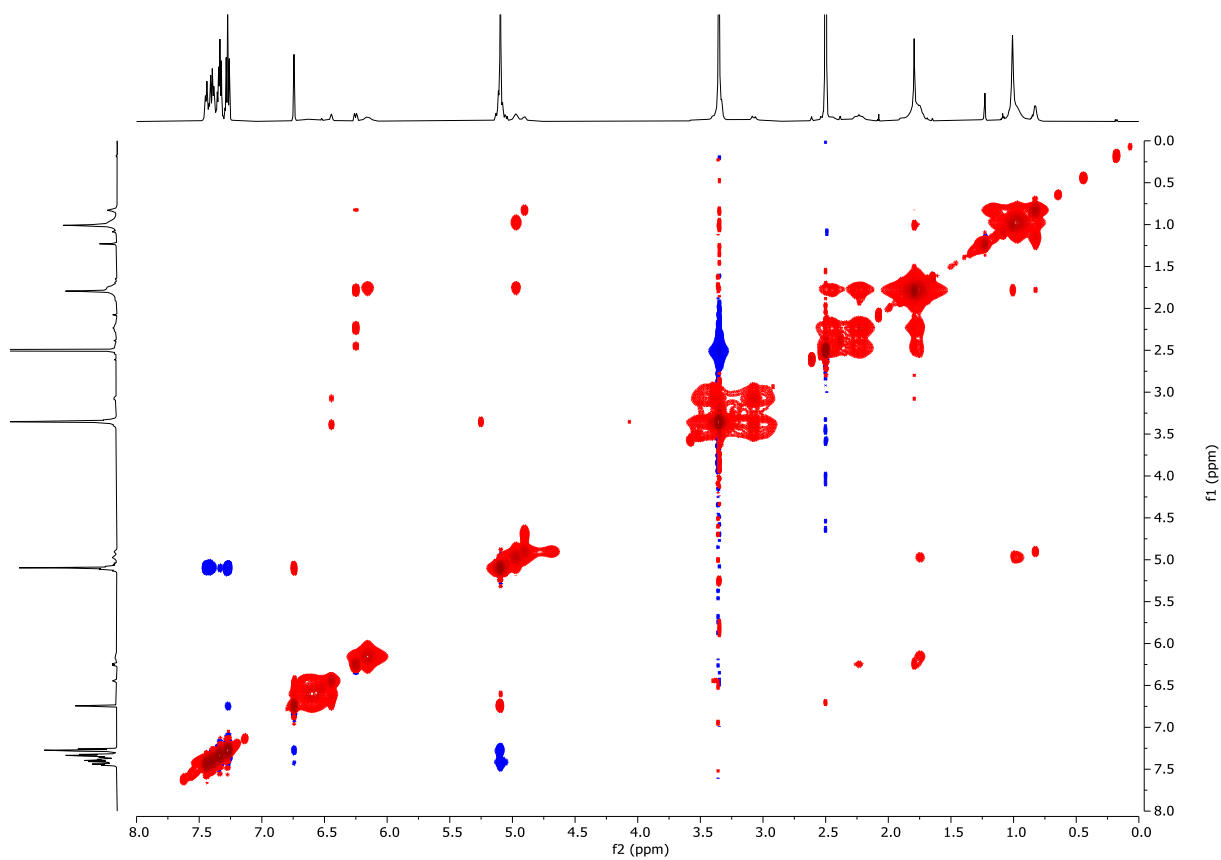


Abbildung 7.356: ^1H - ^1H -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(*erythro*)- und (\pm)-(*threo*)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-methansäure-4-dechlor-14-deoxyoxacyclododecindion (**310a** & **310b**).

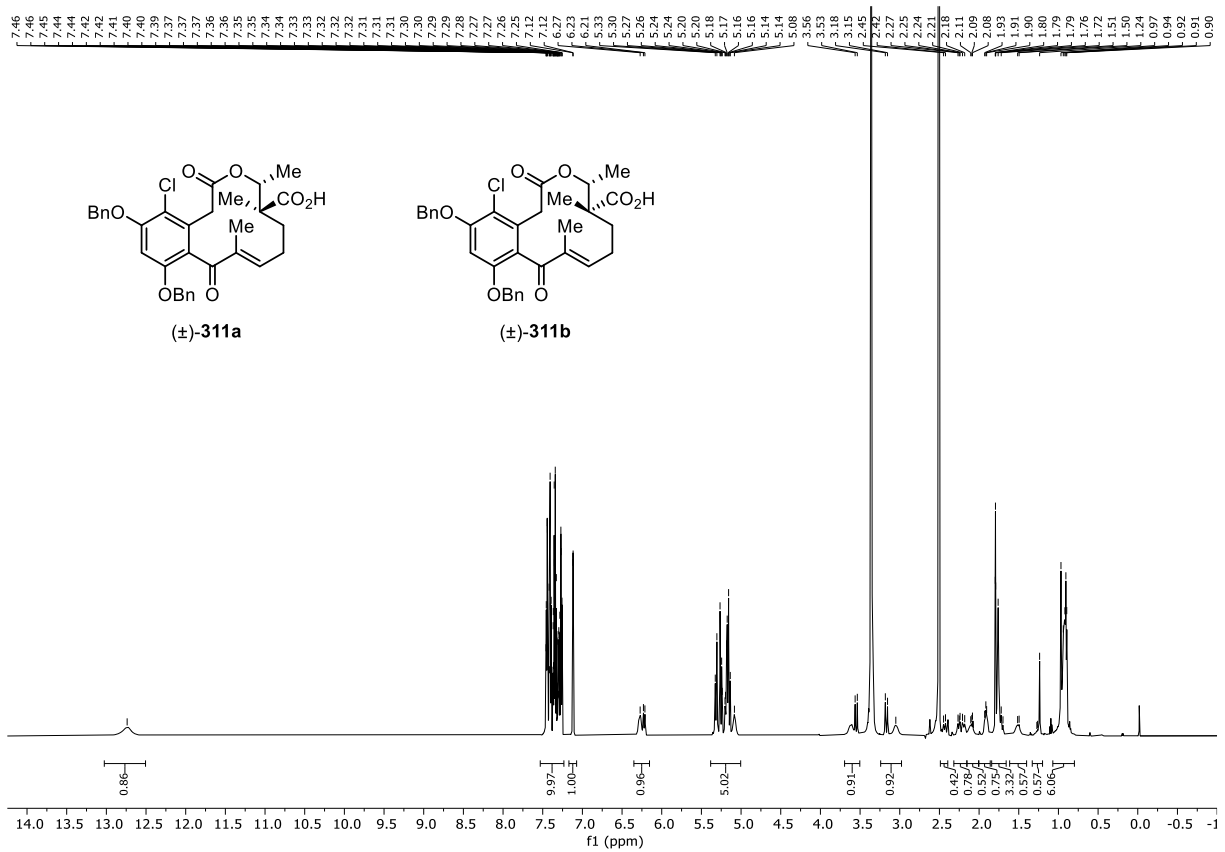


Abbildung 7.357: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (±)-(erythro)- and (±)-(threo)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-methansäure-14-deoxyoxacyclododecindion (**311a** & **311b**).

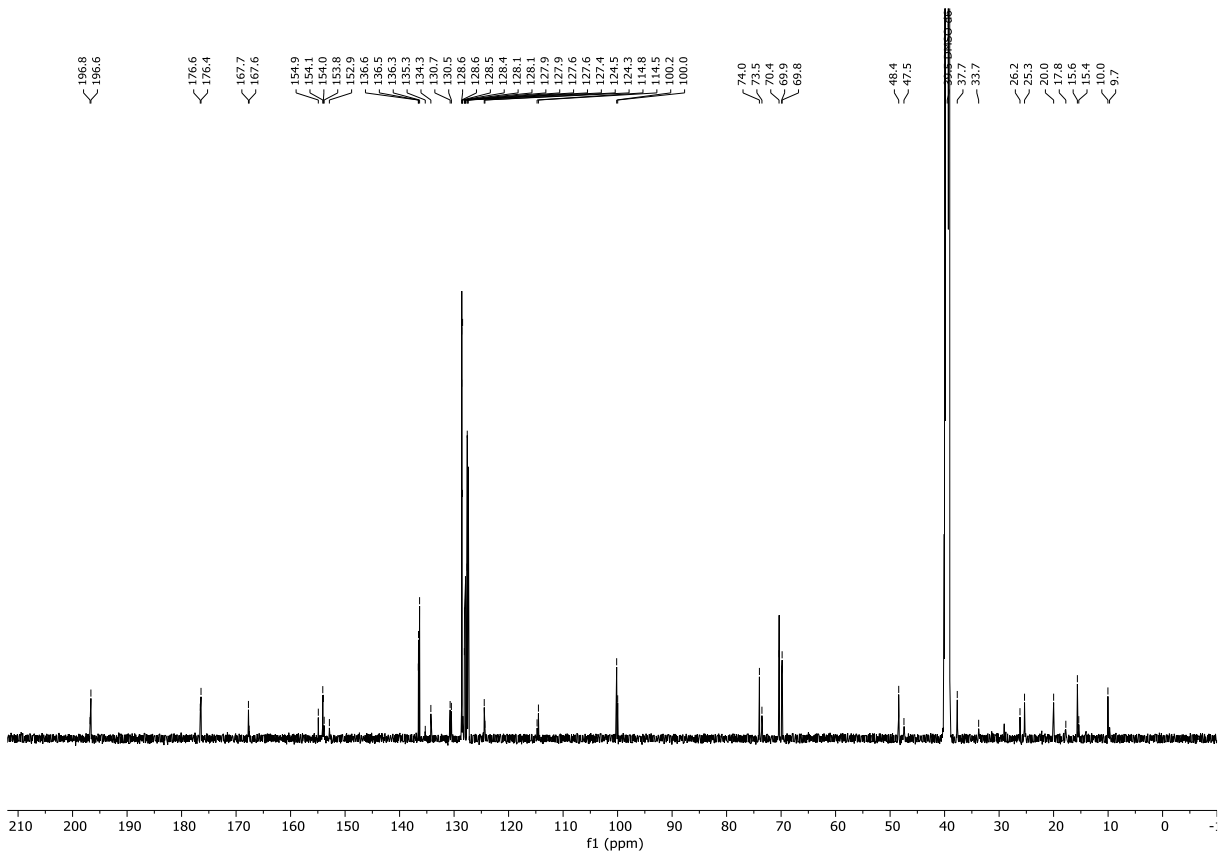


Abbildung 7.358: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz, 296 K) von (±)-(erythro)- and (±)-(threo)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-methansäure-14-deoxyoxacyclododecindion (**311a** & **311b**).

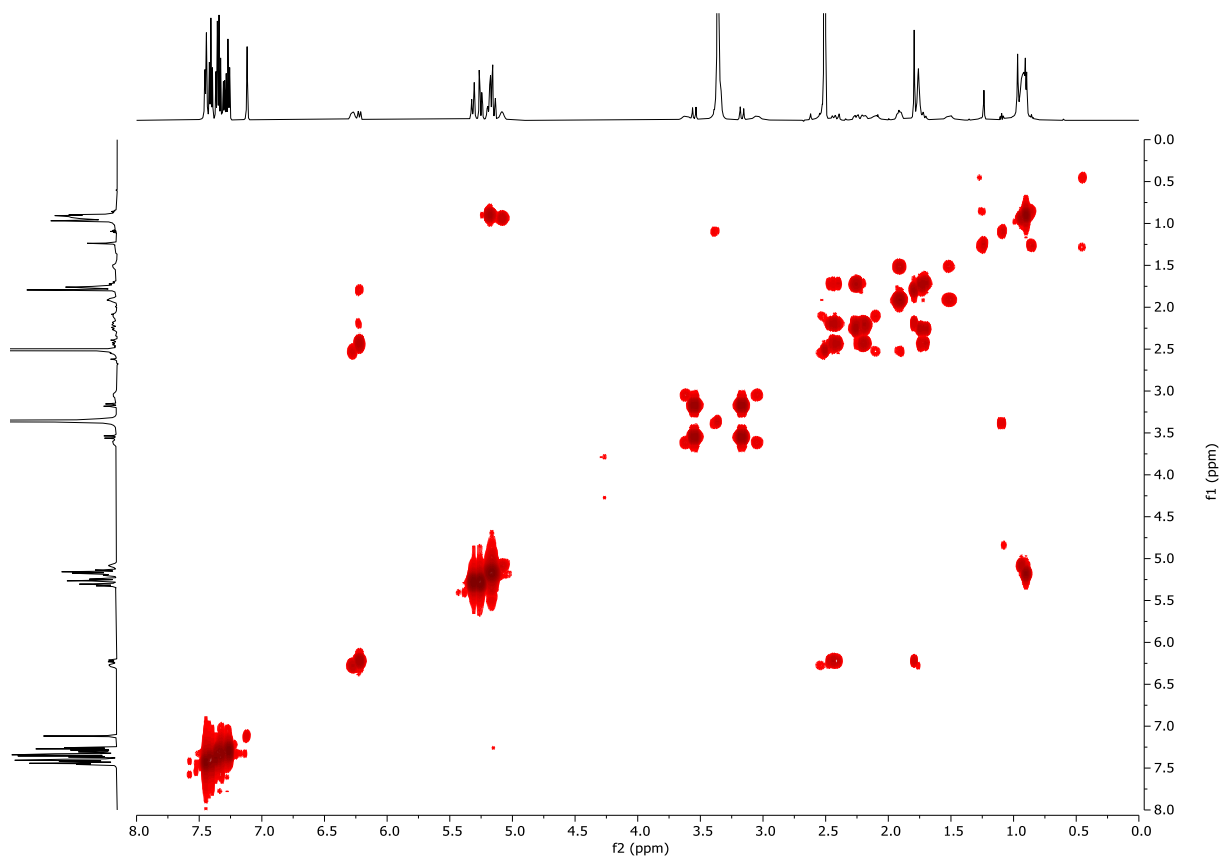


Abbildung 7.359: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(erythro)- and (\pm)-(threo)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-methansäure-14-deoxyoxacyclododecindion (**311a** & **311b**).

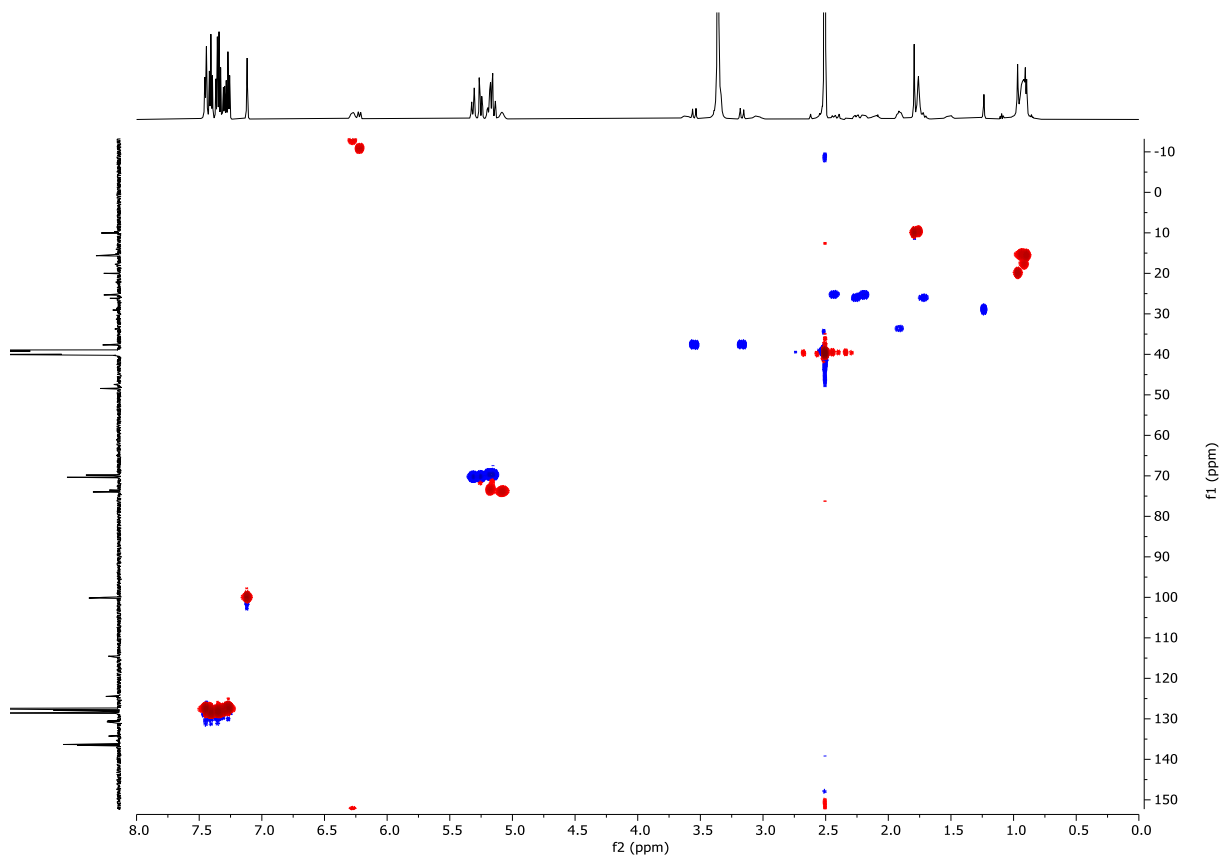


Abbildung 7.360: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(erythro)- and (\pm)-(threo)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-methansäure-14-deoxyoxacyclododecindion (**311a** & **311b**).

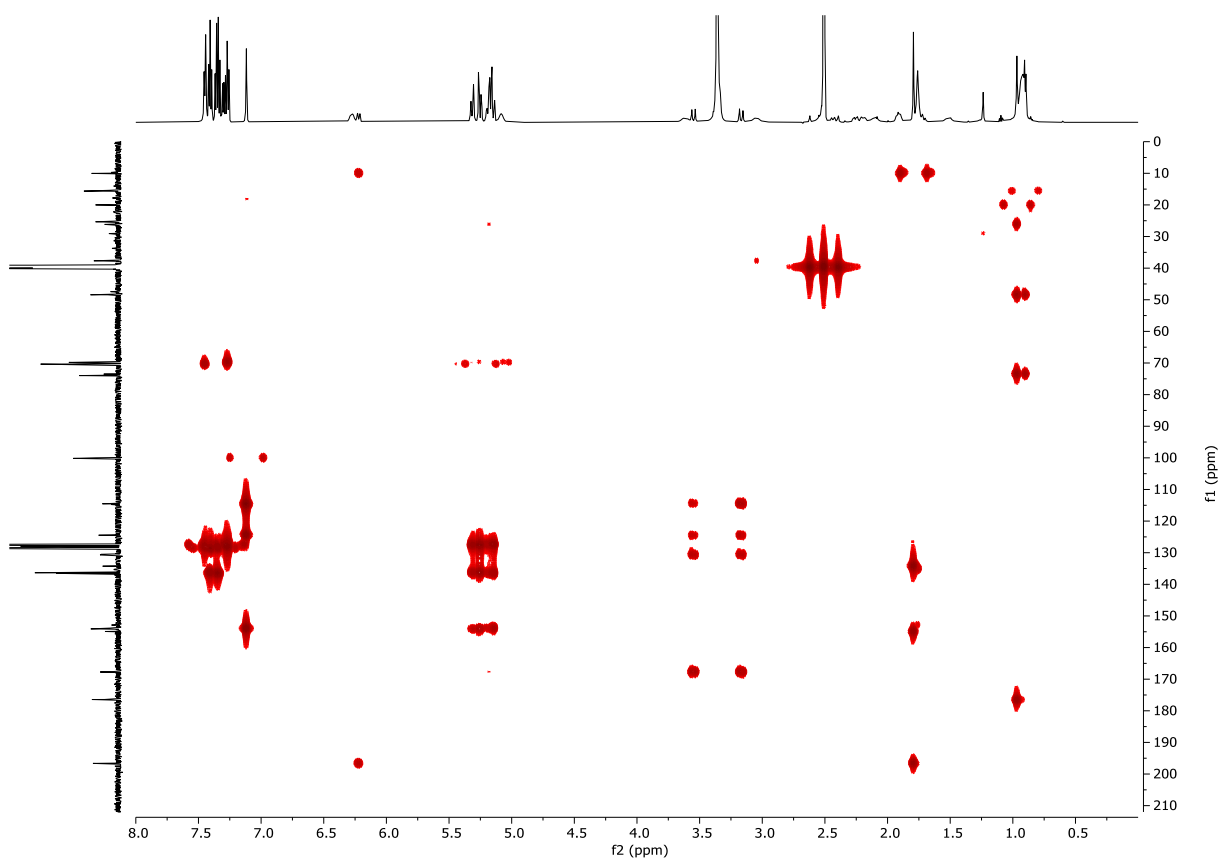


Abbildung 7.361: ^1H - ^{13}C -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(erythro)- und (\pm)-(threo)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-methansäure-14-deoxyoxacyclododecindion (**311a** & **311b**).

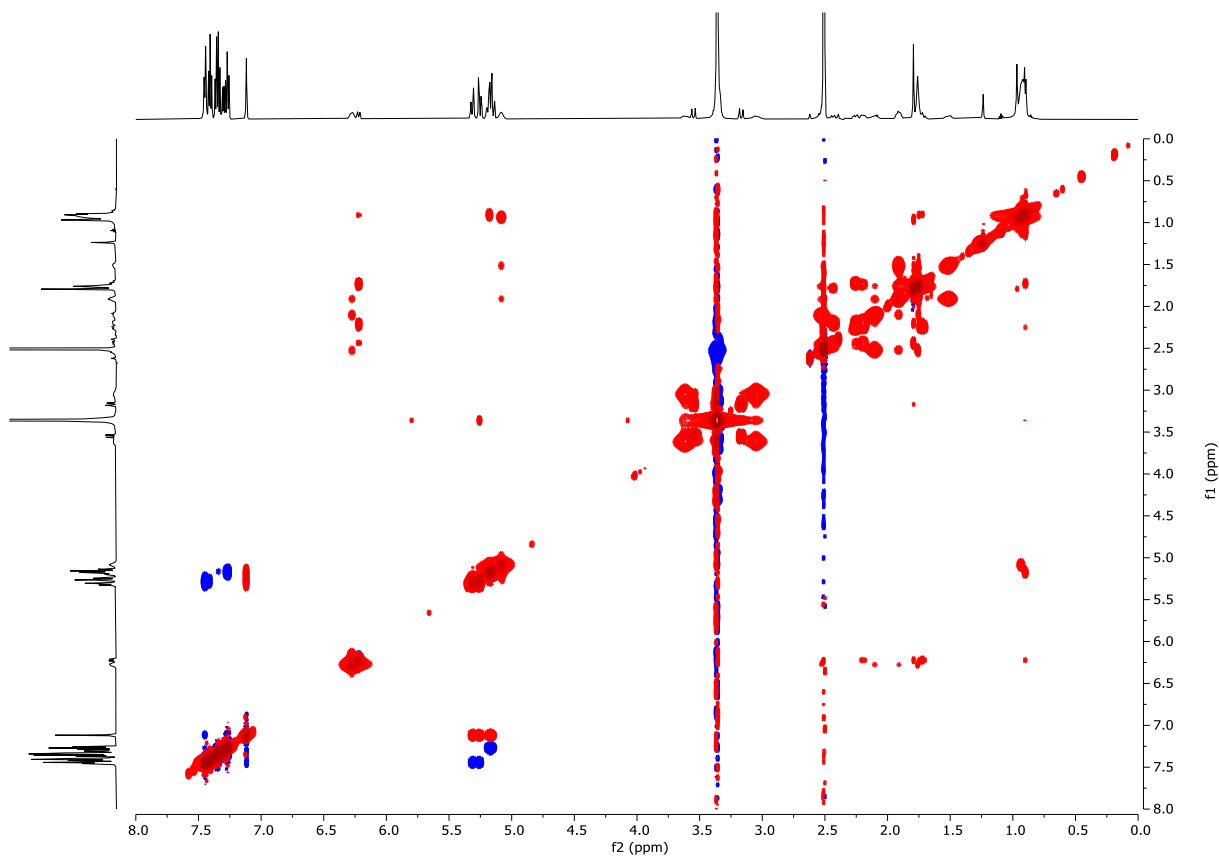


Abbildung 7.362: ^1H - ^1H -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(erythro)- und (\pm)-(threo)-5,7-Bis(benzyloxy)-14-methansäure-14-deoxyoxacyclododecindion (**311a** & **311b**).

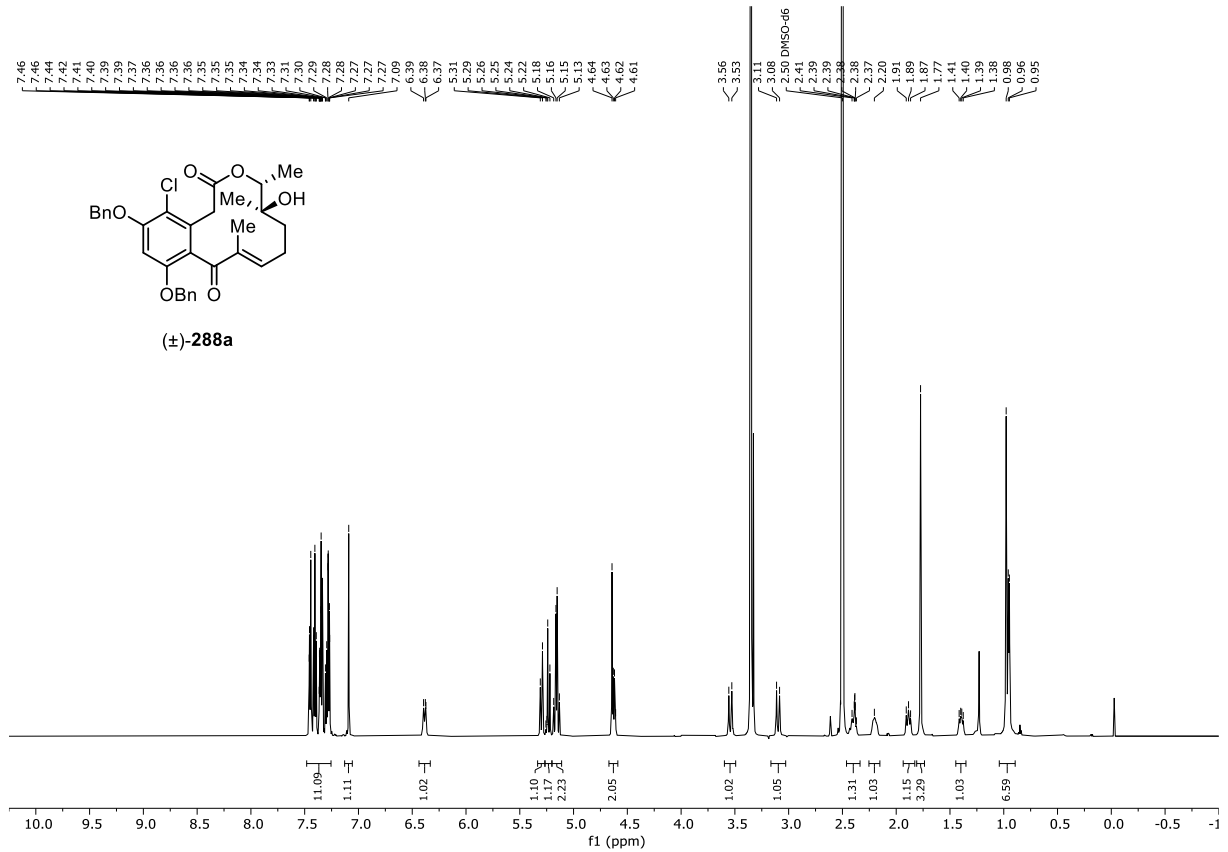


Abbildung 7.363: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz, 296 K) von (±)-erythro-5,7-bis(benzyloxy)-oxacyclododecindion (**288a**).

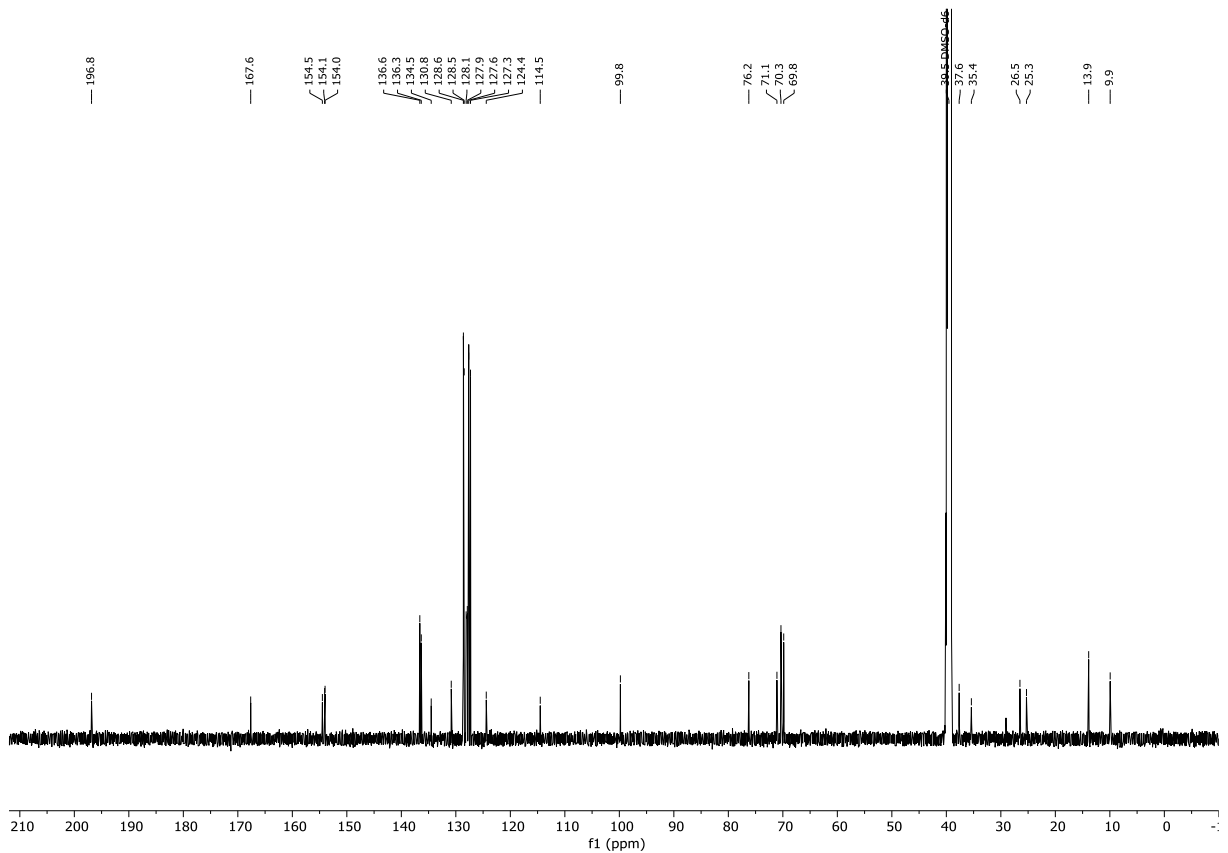


Abbildung 7.364: ¹³C[¹H]-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz, 296 K) von (±)-erythro-5,7-bis(benzyloxy)-oxacyclododecindion (**288a**).

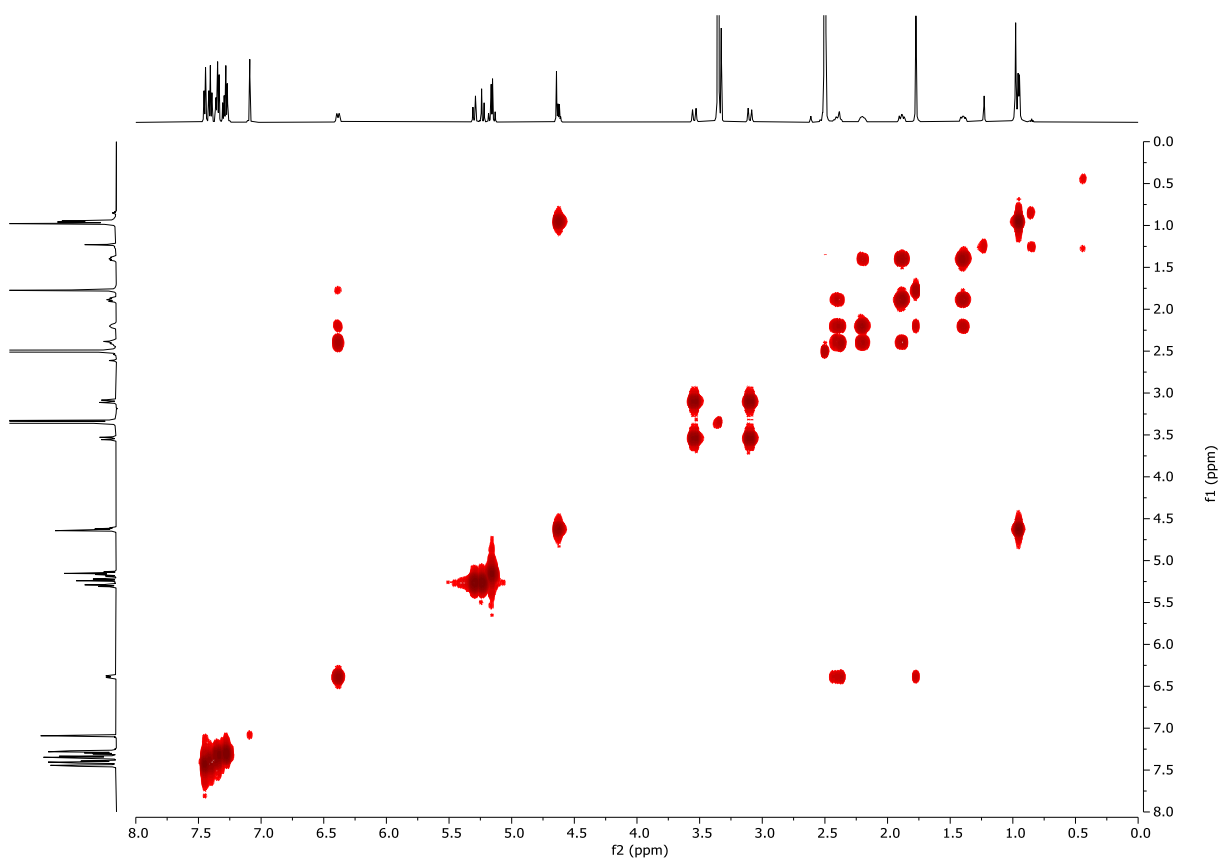


Abbildung 7.365: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(erythro)-5,7-Bis(benzyloxy)-oxacyclododecindion (**288a**).

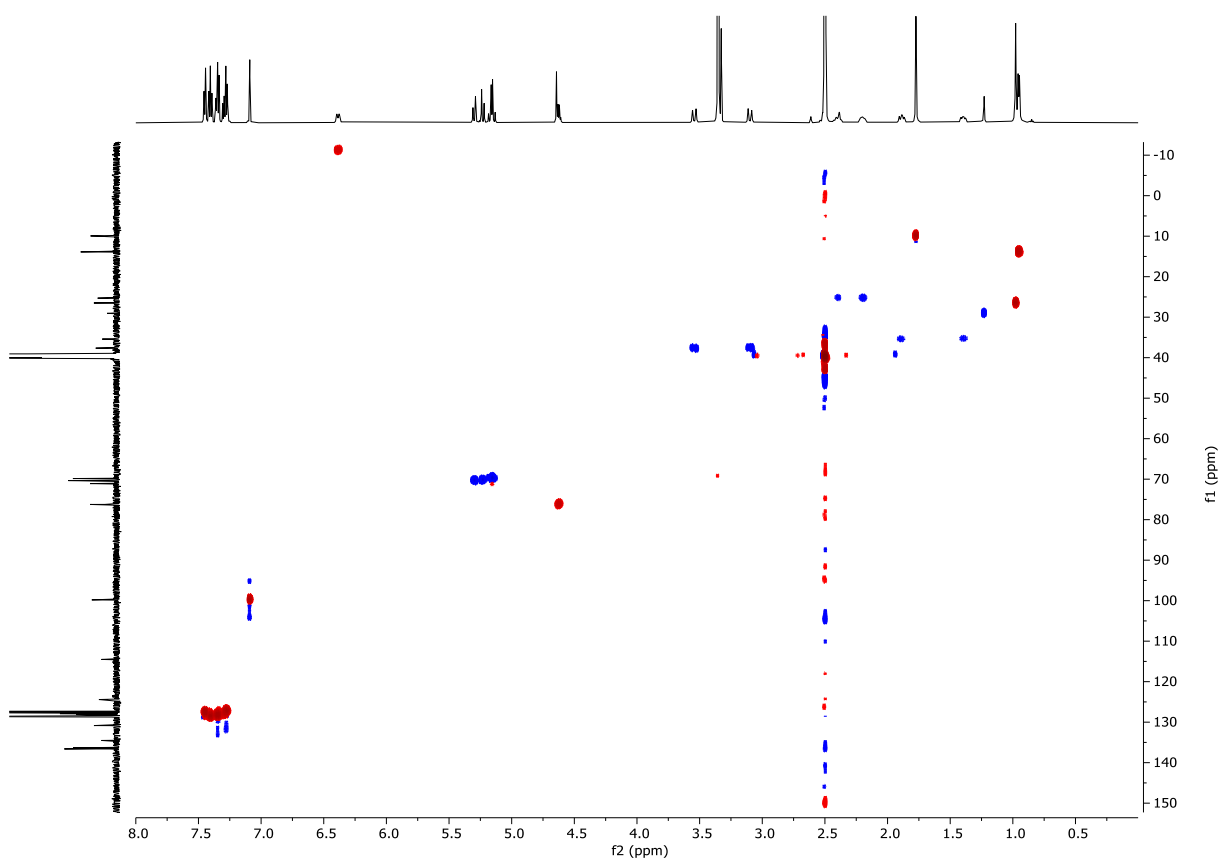


Abbildung 7.366: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(erythro)-5,7-Bis(benzyloxy)-oxacyclododecindion (**288a**).

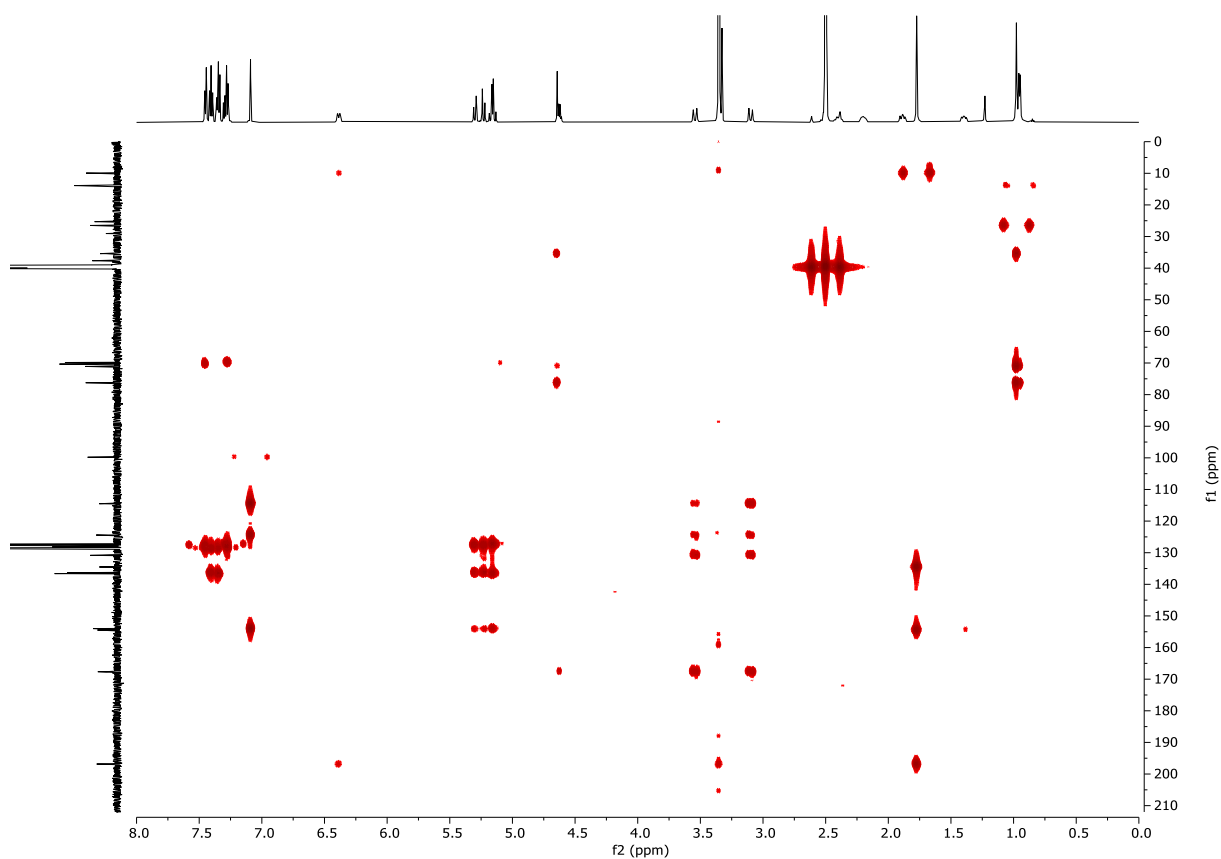


Abbildung 7.367: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(*erythro*)-5,7-Bis(benzyloxy)-oxacyclododecindion (**288a**).

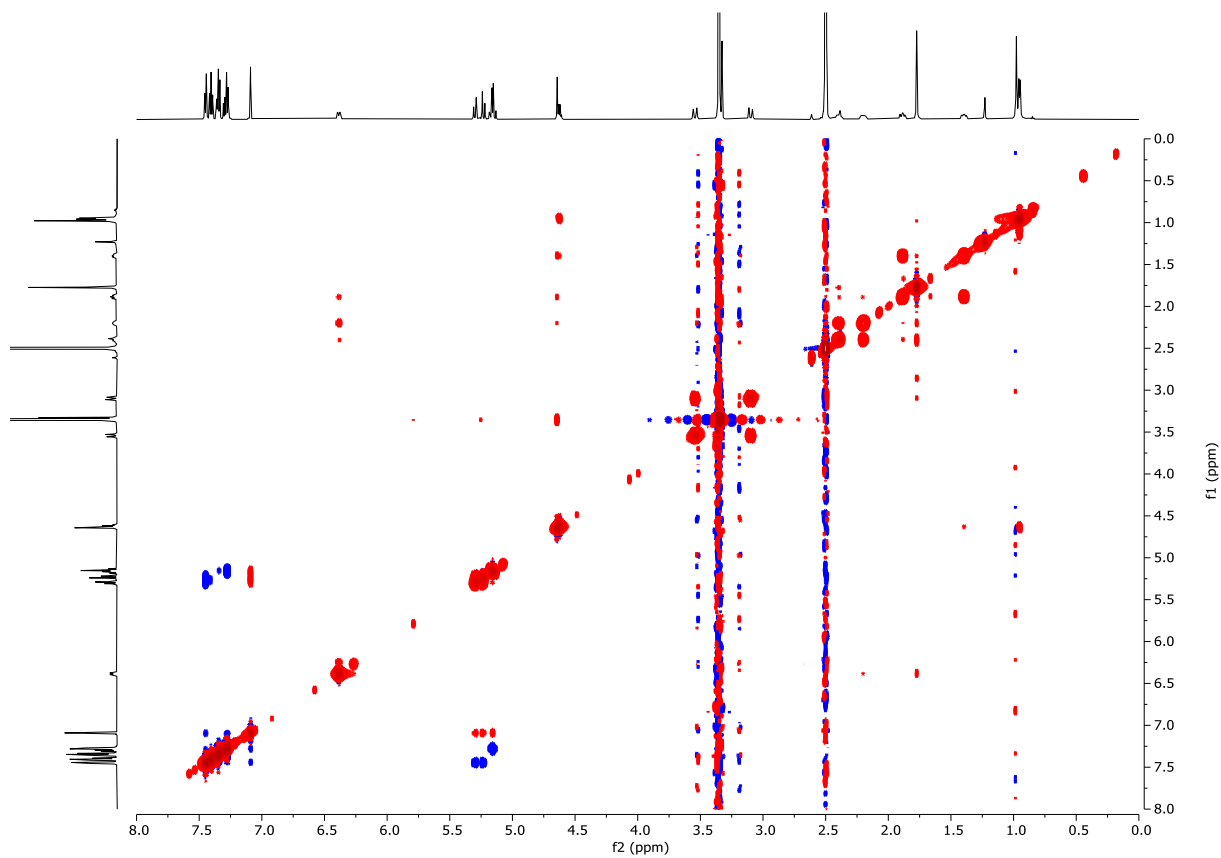


Abbildung 7.368: ^1H - ^1H -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(*erythro*)-5,7-Bis(benzyloxy)-oxacyclododecindion (**288a**).

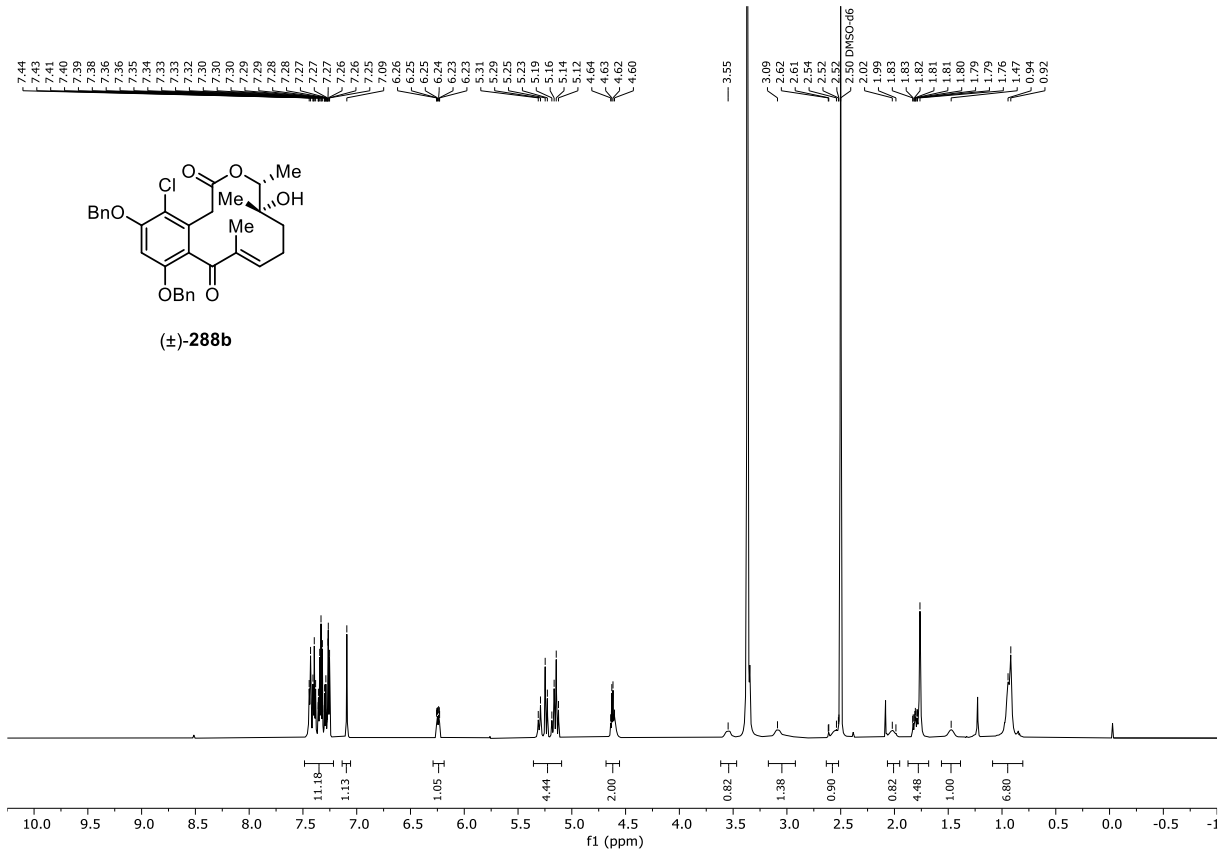


Abbildung 7.369: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (±)-(*threo*)-5,7-Bis(benzyloxy)-oxacyclododecindion (**288b**).

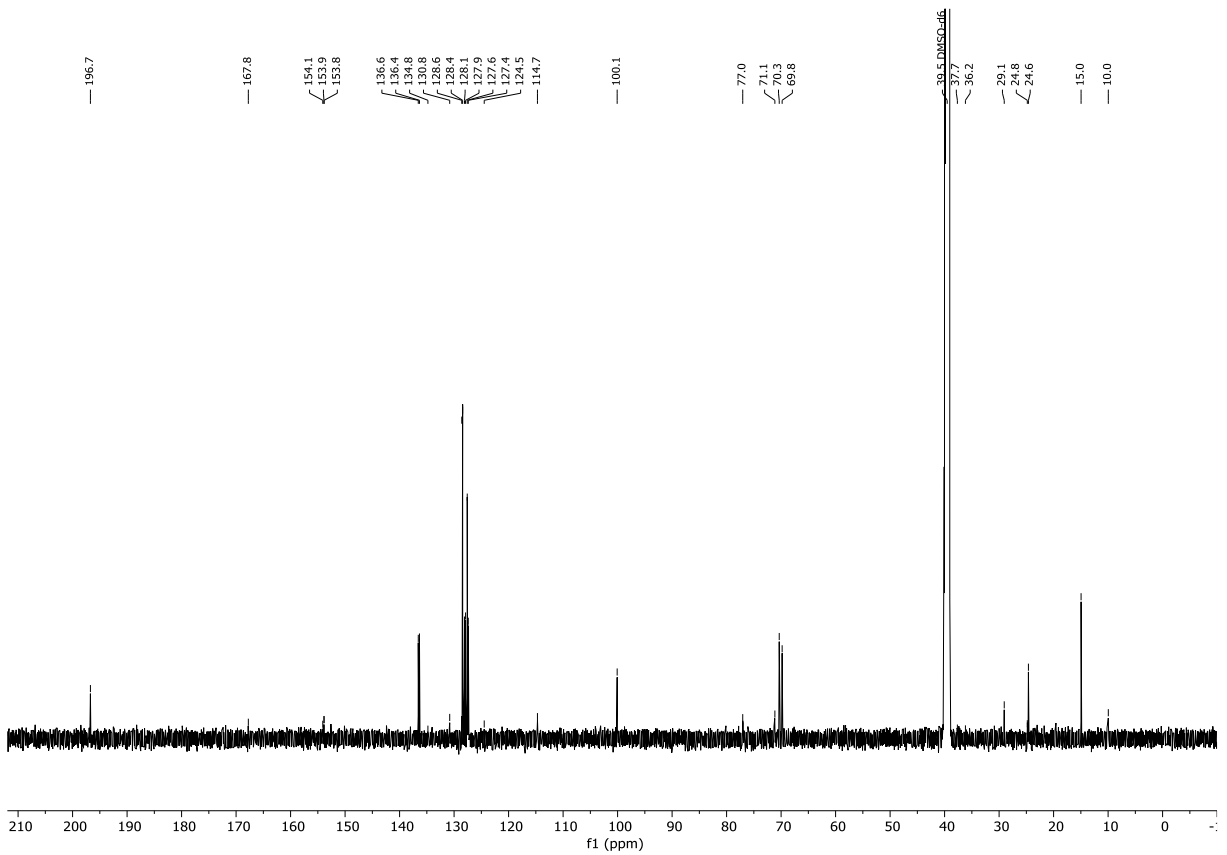


Abbildung 7.370: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz, 296 K) von (±)-(*threo*)-5,7-Bis(benzyloxy)-oxacyclododecindion (**288b**).

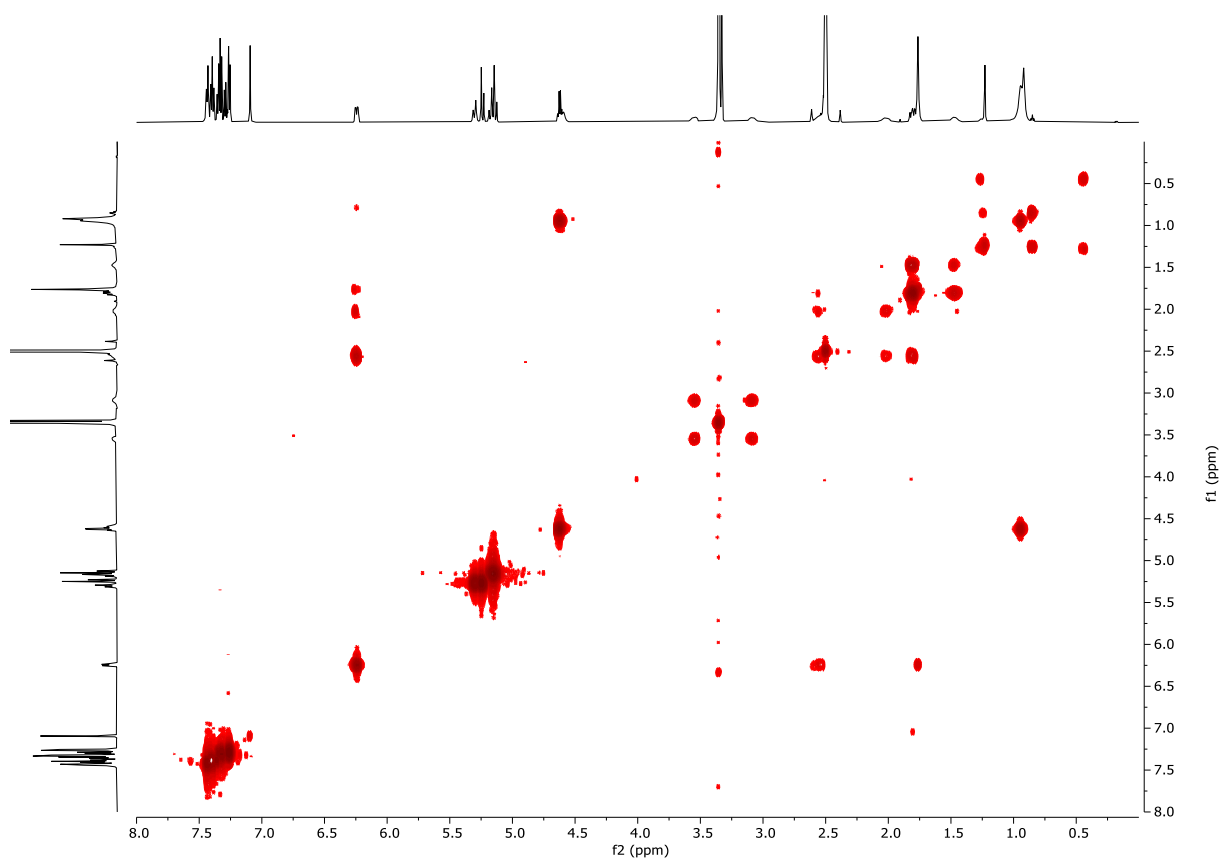


Abbildung 7.371: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm) -(*threo*)-5,7-Bis(benzyloxy)-oxacyclododecindion (**288b**).

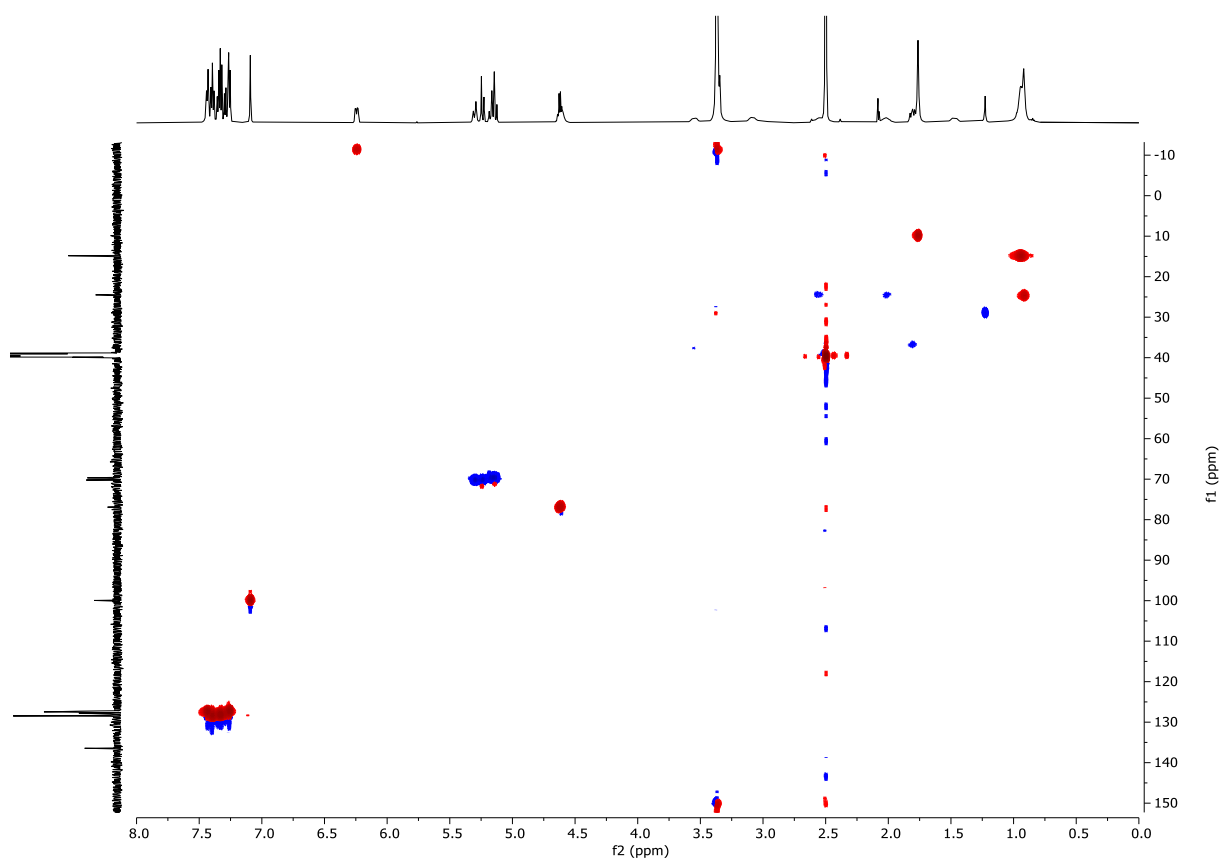


Abbildung 7.372: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm) -(*threo*)-5,7-Bis(benzyloxy)-oxacyclododecindion (**288b**).

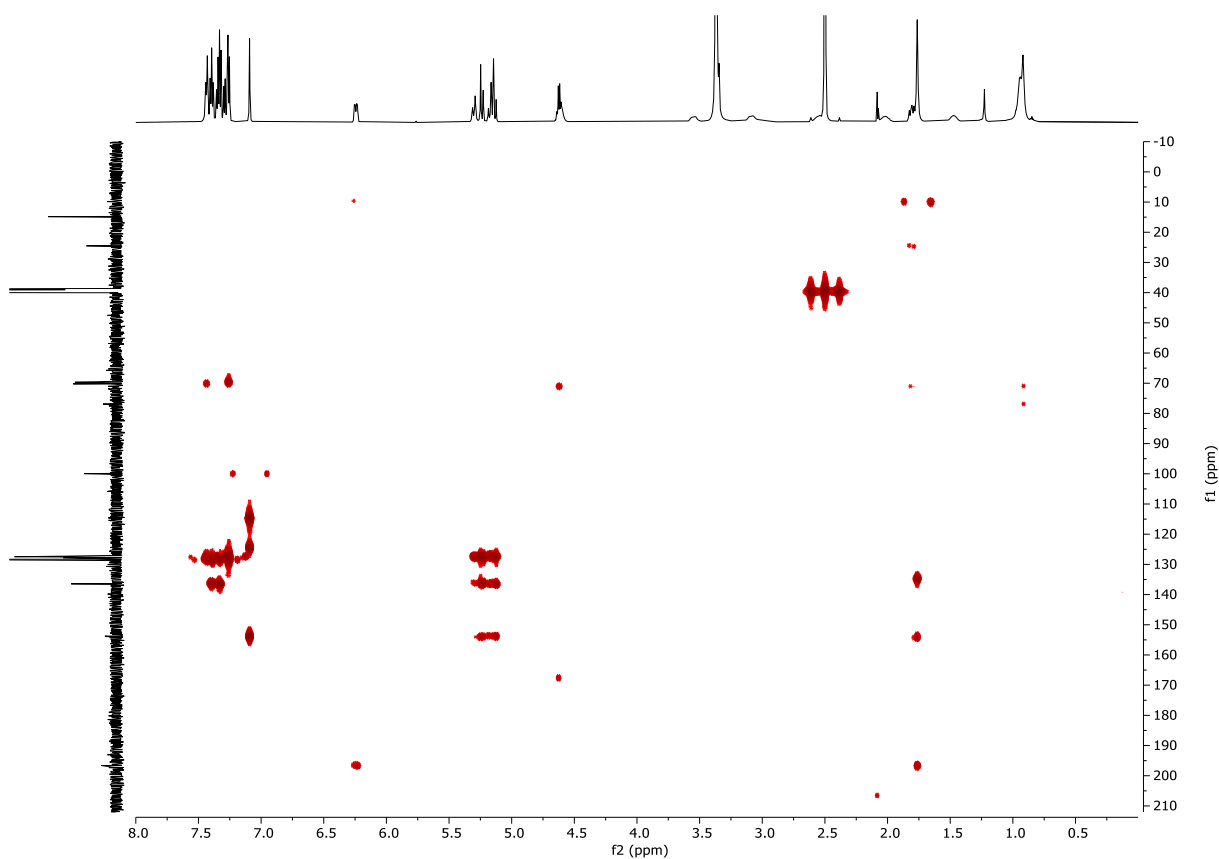


Abbildung 7.373: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm) -(*threo*)-5,7-Bis(benzyloxy)-oxacyclododecindion (**288b**).

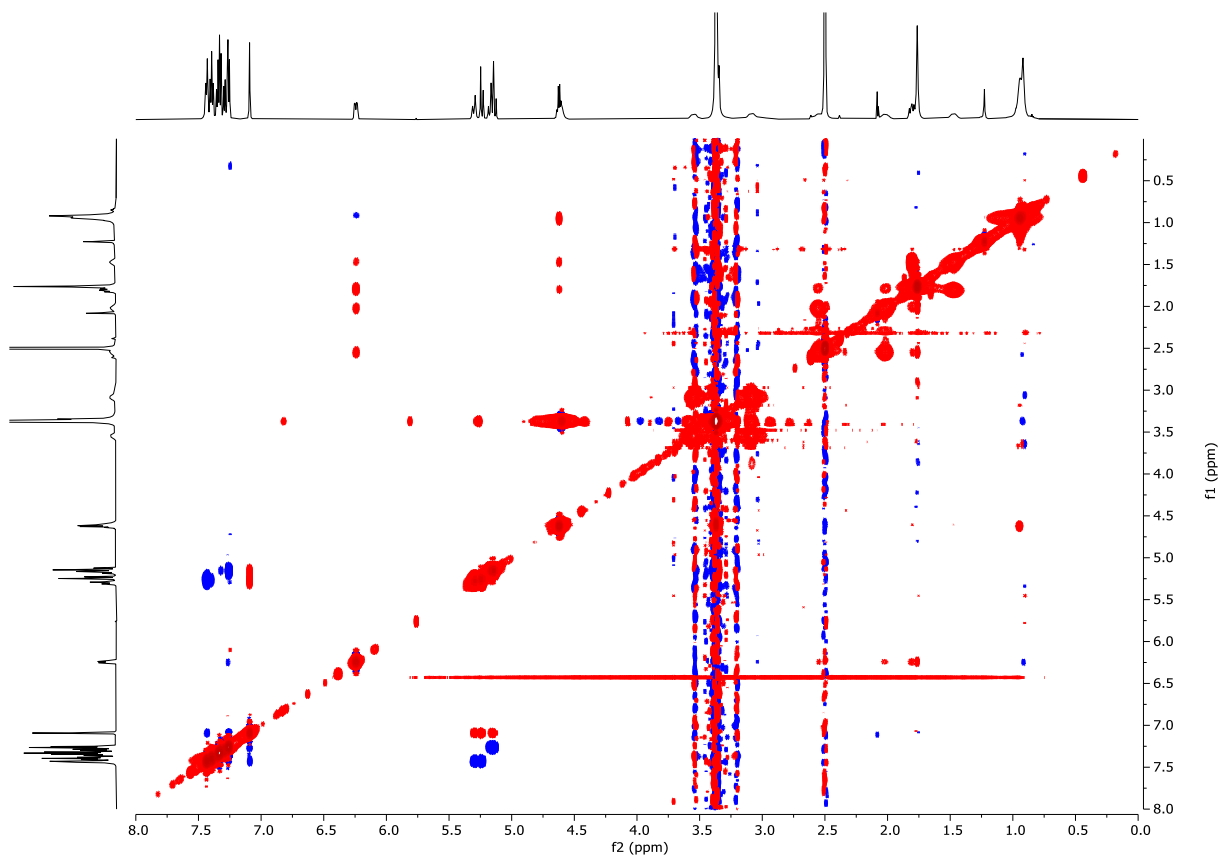


Abbildung 7.374: ^1H - ^1H -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm) -(*threo*)-5,7-Bis(benzyloxy)-oxacyclododecindion (**288b**).

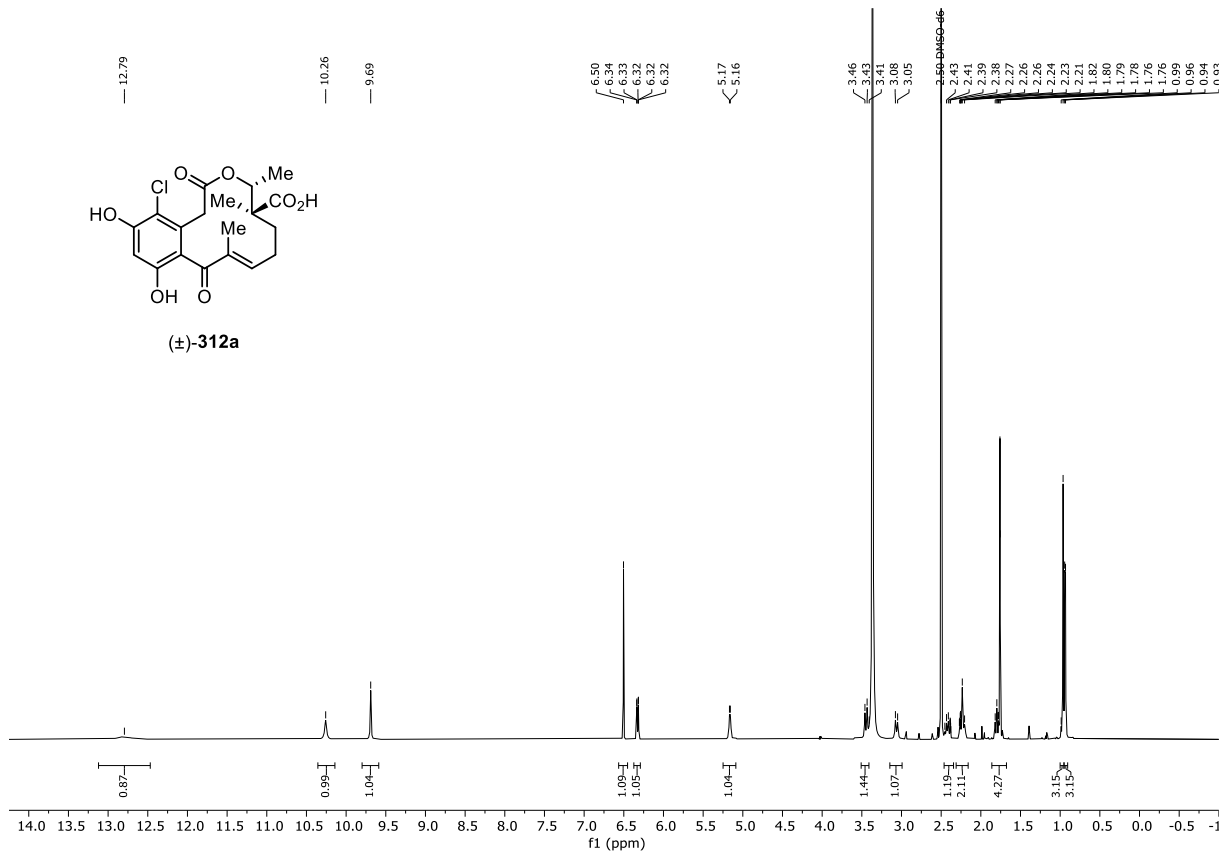


Abbildung 7.375: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (±)-(*erythro*)-14-Methansäure-14-deoxyoxacyclododec-11-en-2-one-3-carboxylic acid (**312a**).

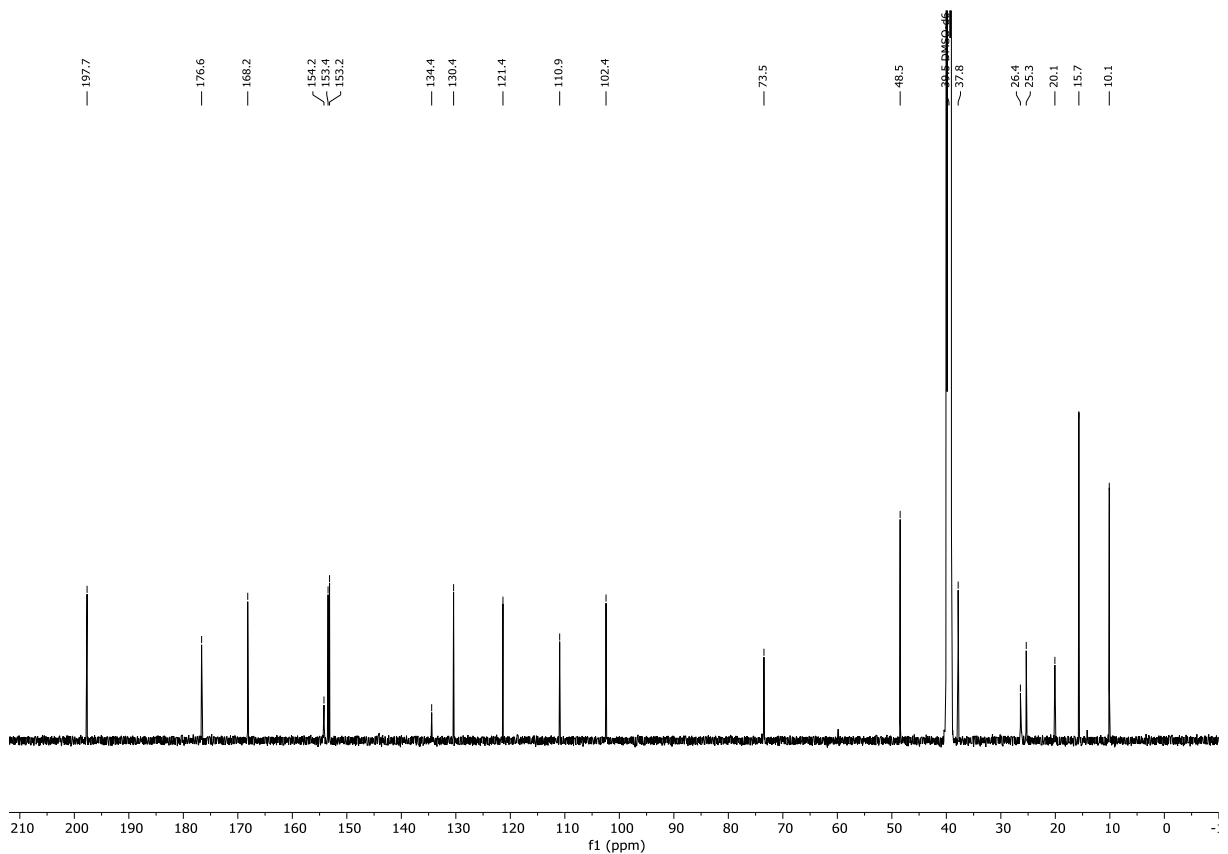


Abbildung 7.376: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz, 296 K) von (±)-(*erythro*)-14-Methansäure-14-deoxyoxacyclododec-11-en-2-one-3-carboxylic acid (**312a**).

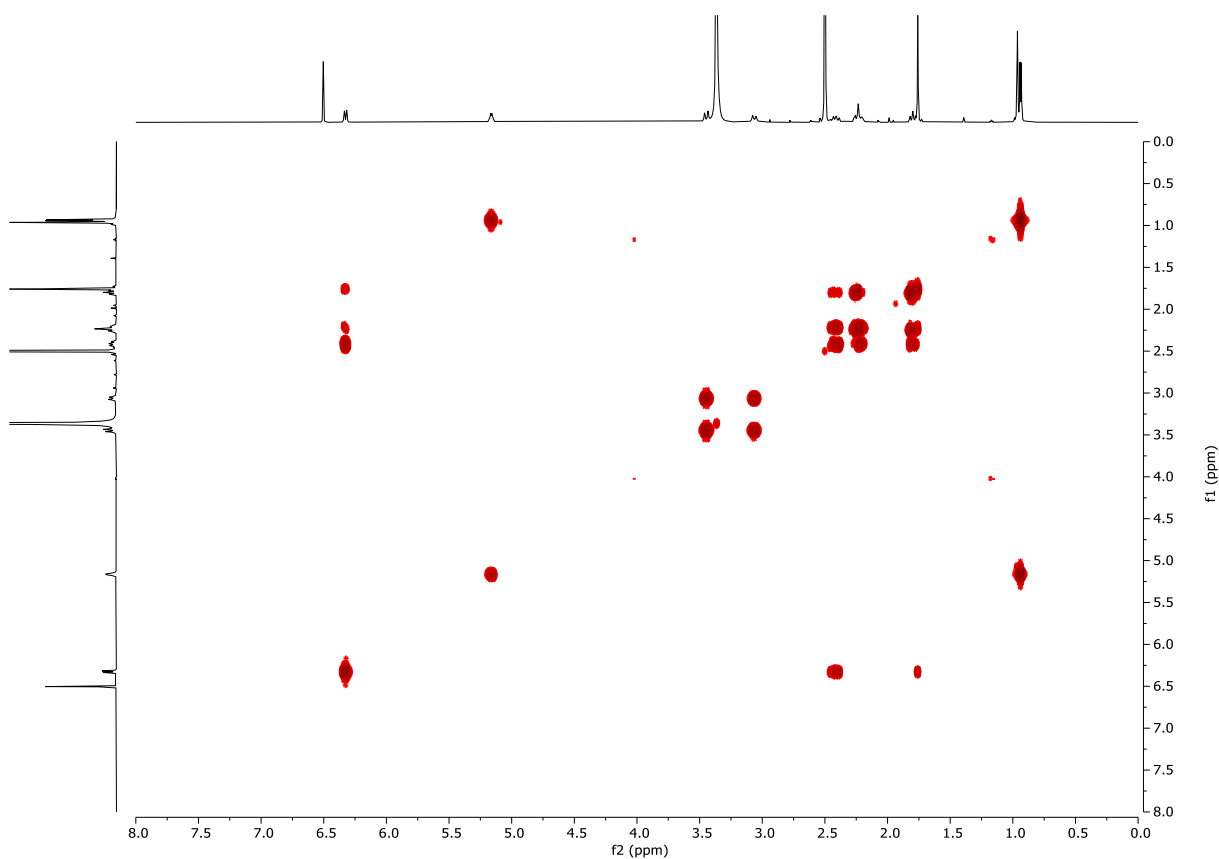


Abbildung 7.377: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(erythro)-14-Methansäure-14-deoxyoxacyclododecindion (**312a**).

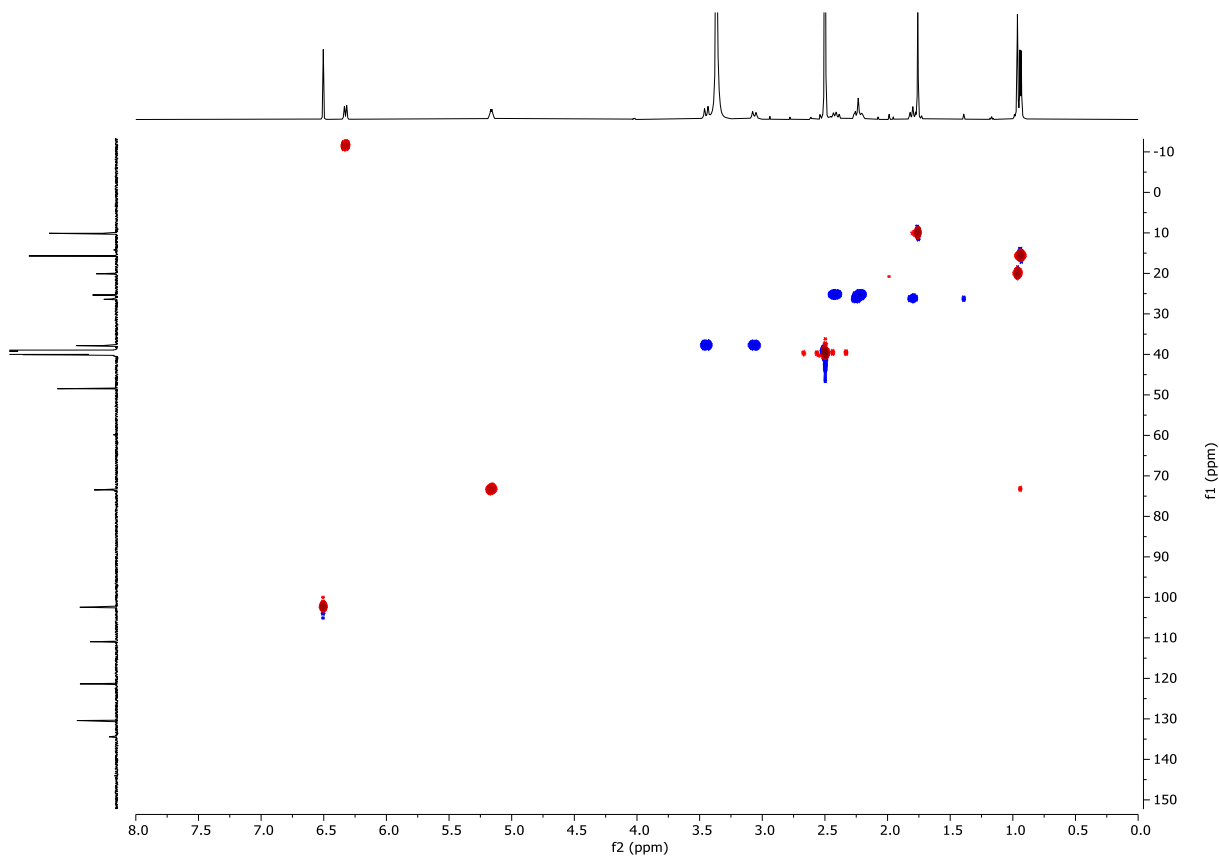


Abbildung 7.378: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(erythro)-14-Methansäure-14-deoxyoxacyclododecindion (**312a**).

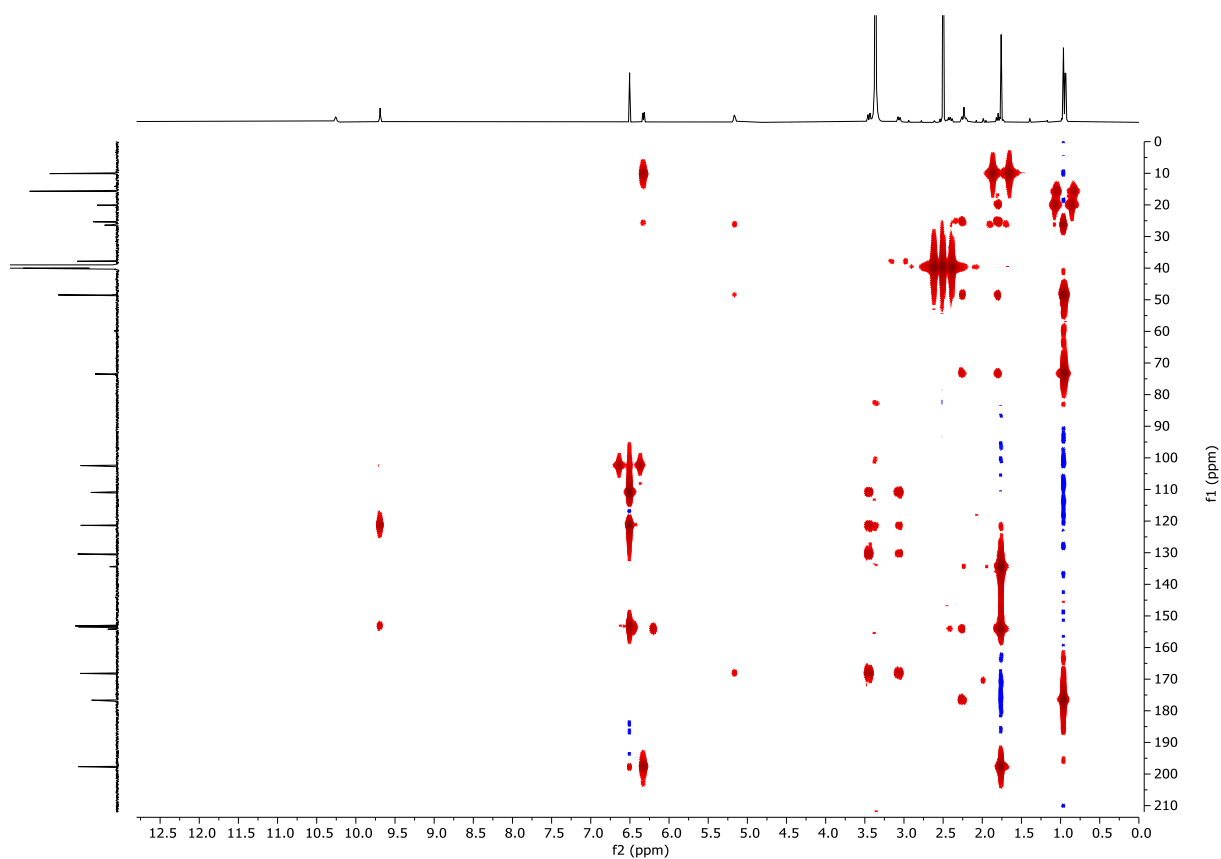


Abbildung 7.379: $^1\text{H}-^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm) -(*erythro*)-14-Methansäure-14-deoxyoxacyclododecindion (**312a**).

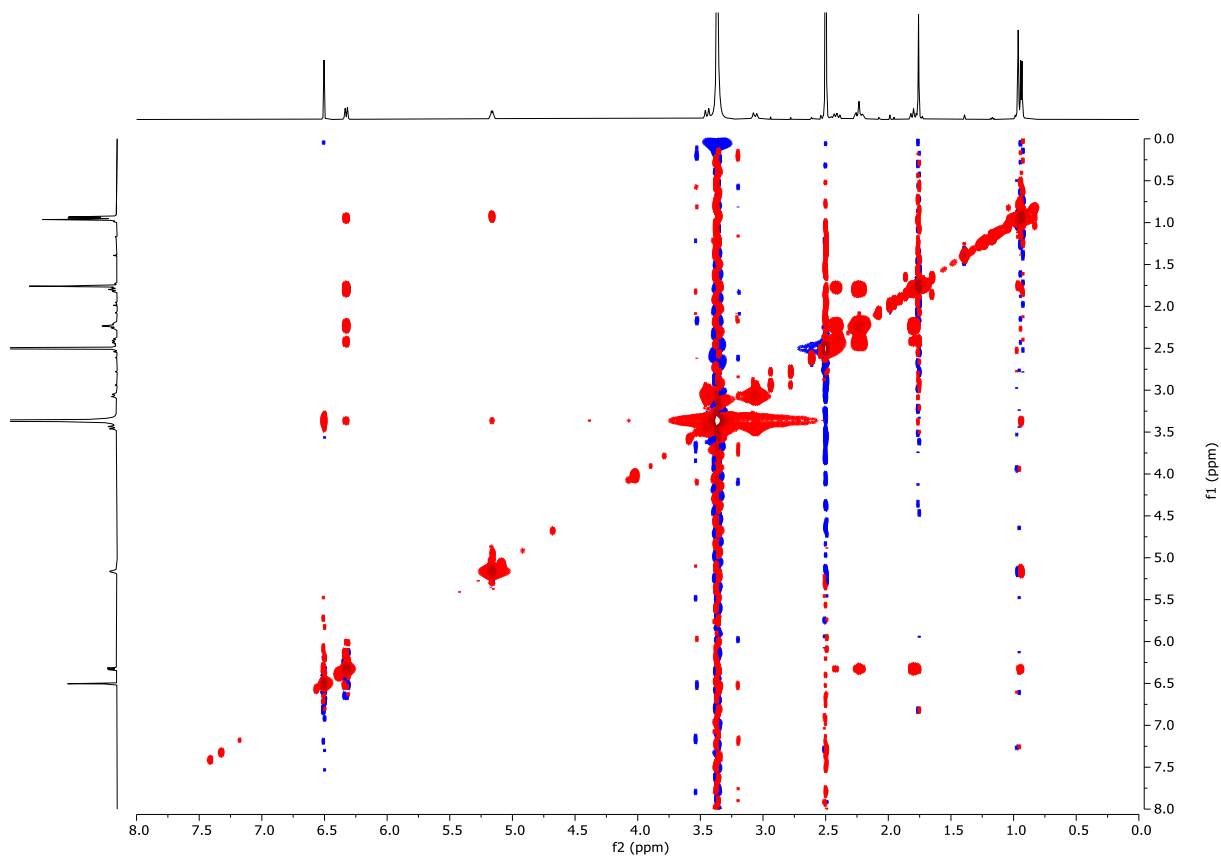


Abbildung 7.380: $^1\text{H}-^1\text{H}$ -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm) -(*erythro*)-14-Methansäure-14-deoxyoxacyclododecindion (**312a**).

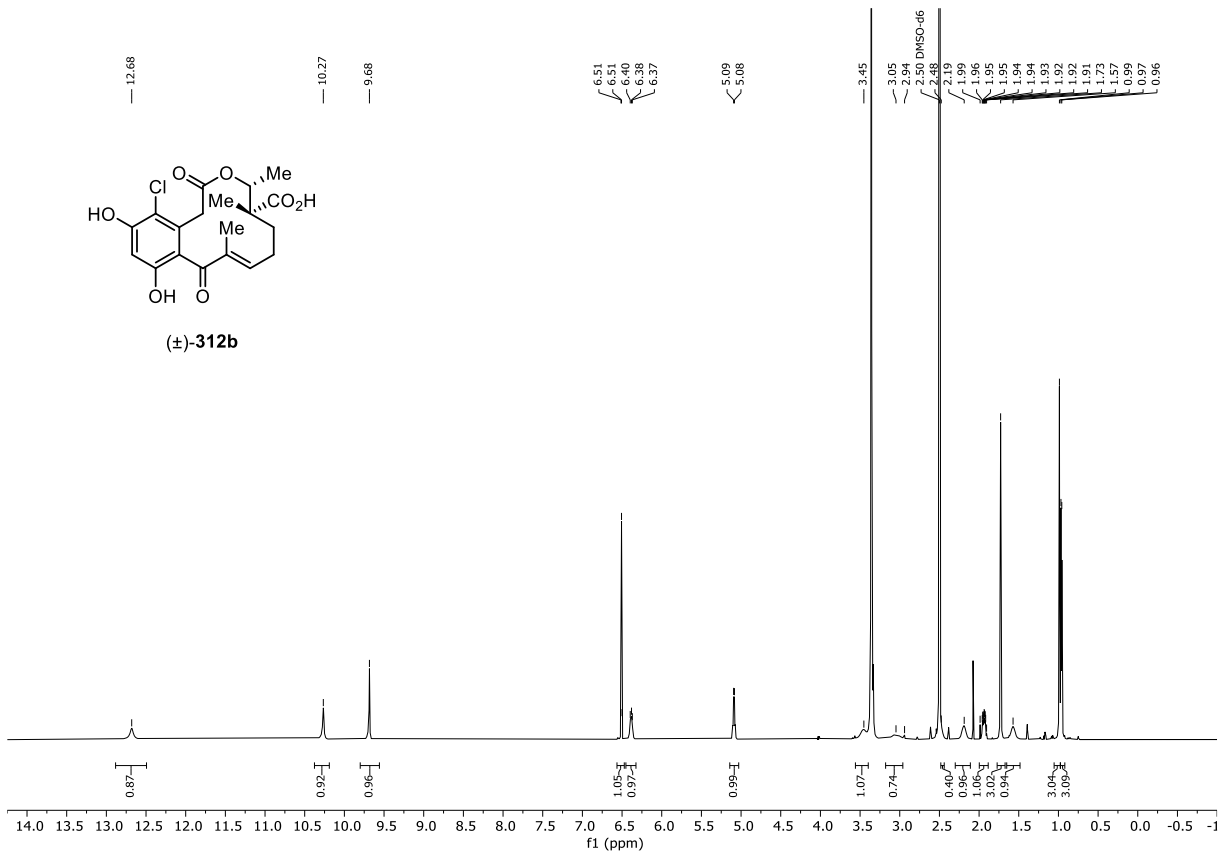


Abbildung 7.381: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (±)-(*threo*)-14-Methansäure-14-deoxyoxacyclododecindion (**312b**).

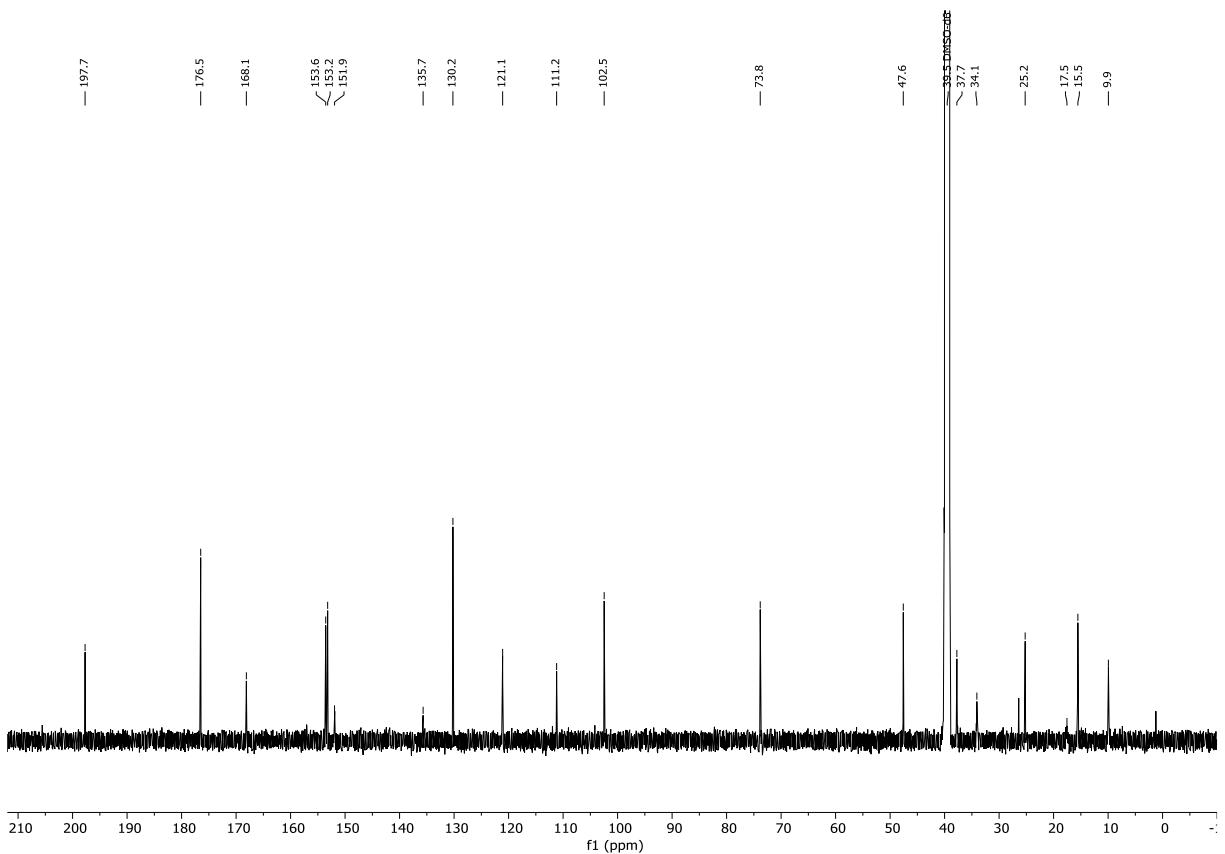


Abbildung 7.382: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz, 296 K) von (±)-(*threo*)-14-Methansäure-14-deoxyoxacyclododecindion (**312b**).

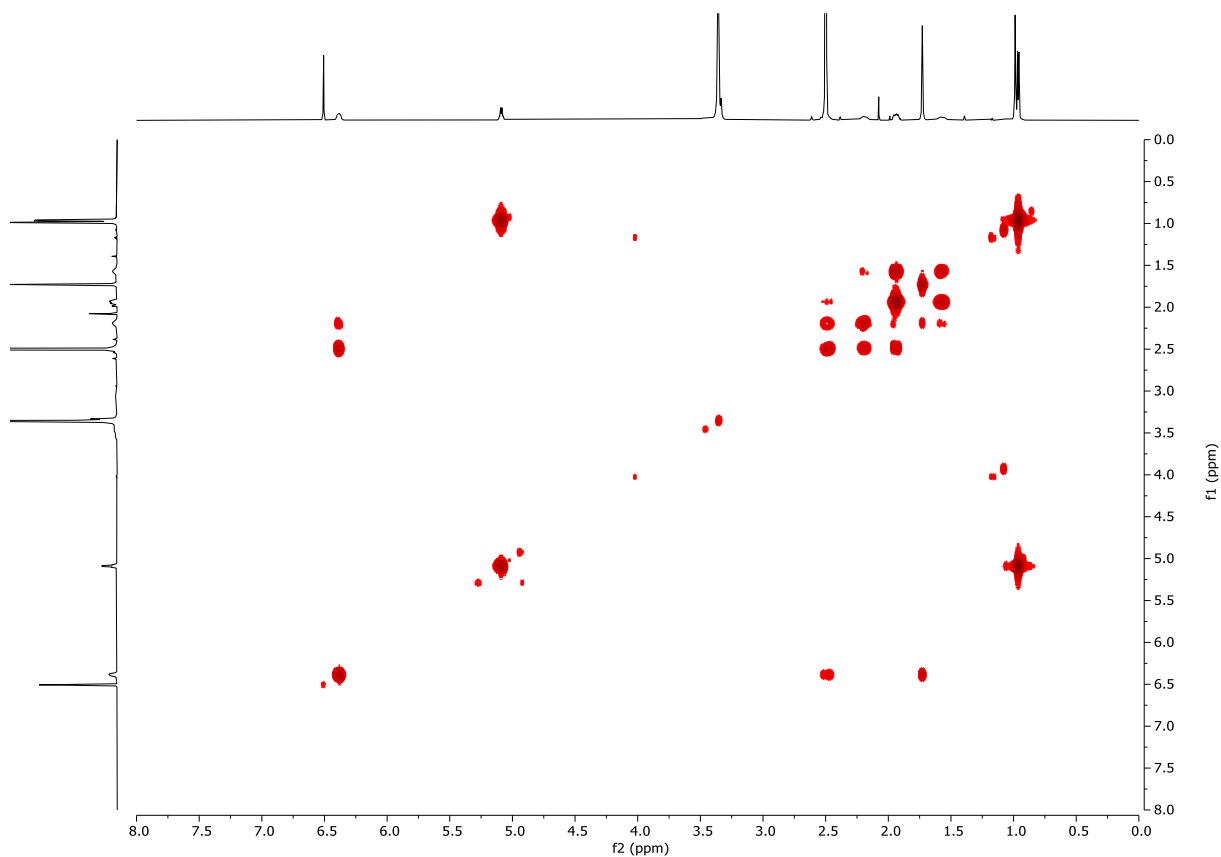


Abbildung 7.383: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(*threo*)-14-Methansäure-14-deoxyoxacyclododecindion (**312b**).

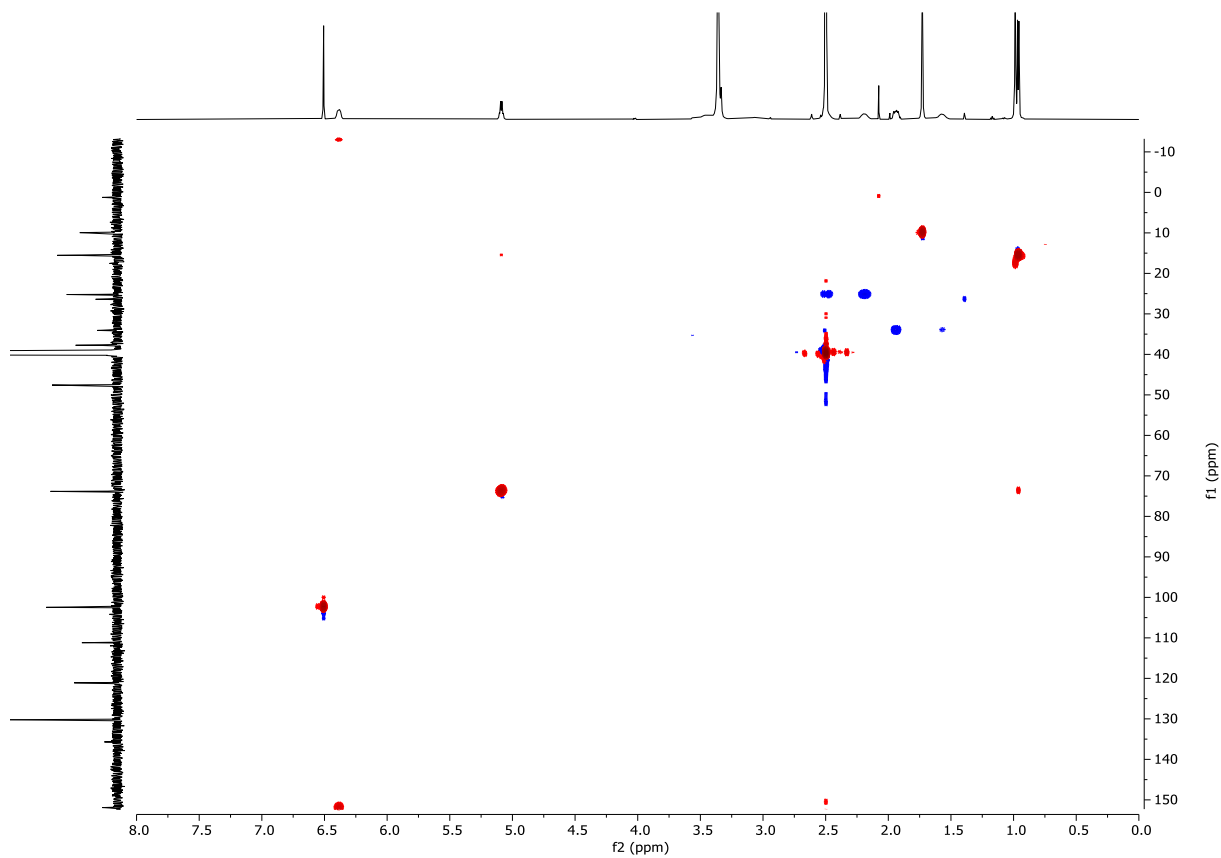


Abbildung 7.384: ^1H - ^{13}C { ^1H }-HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(*threo*)-14-Methansäure-14-deoxyoxacyclododecindion (**312b**).

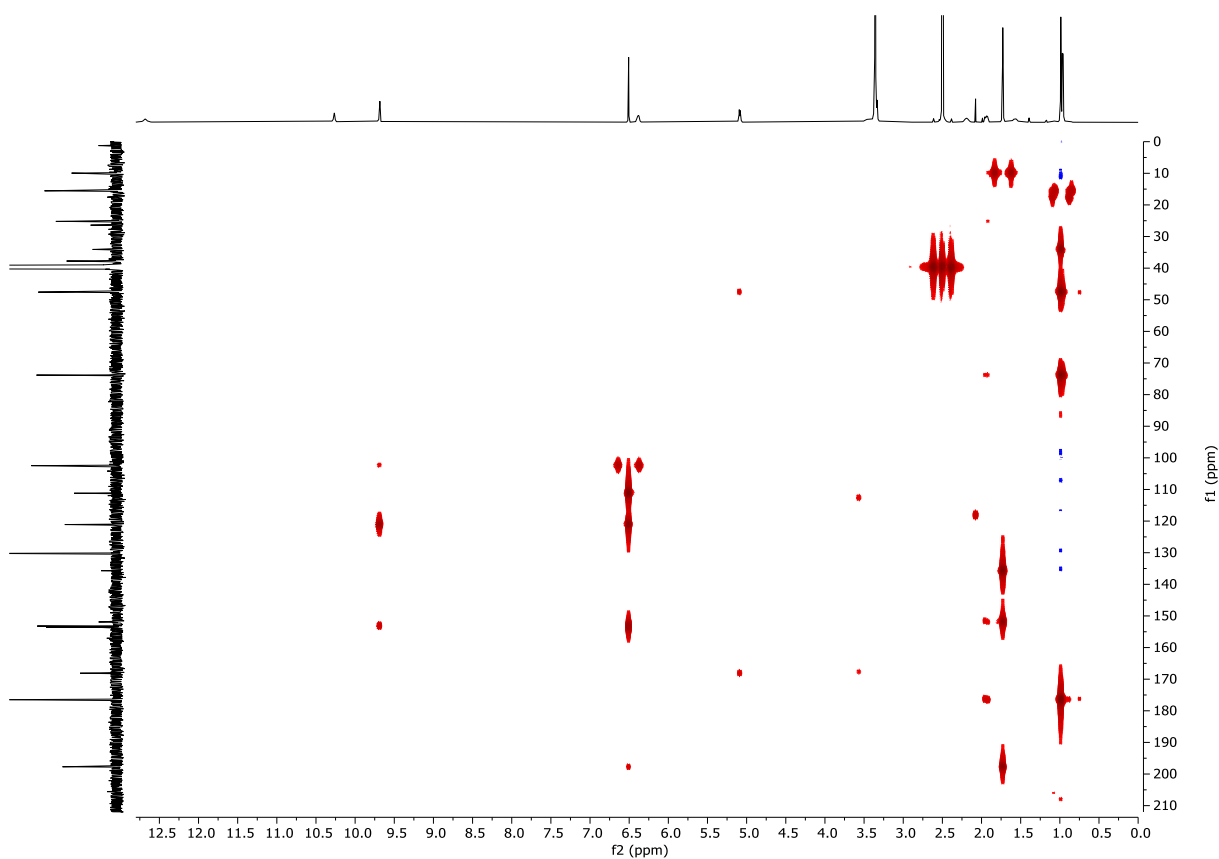


Abbildung 7.385: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(*threo*)-14-Methansäure-14-deoxyoxacyclododecindion (**312b**).

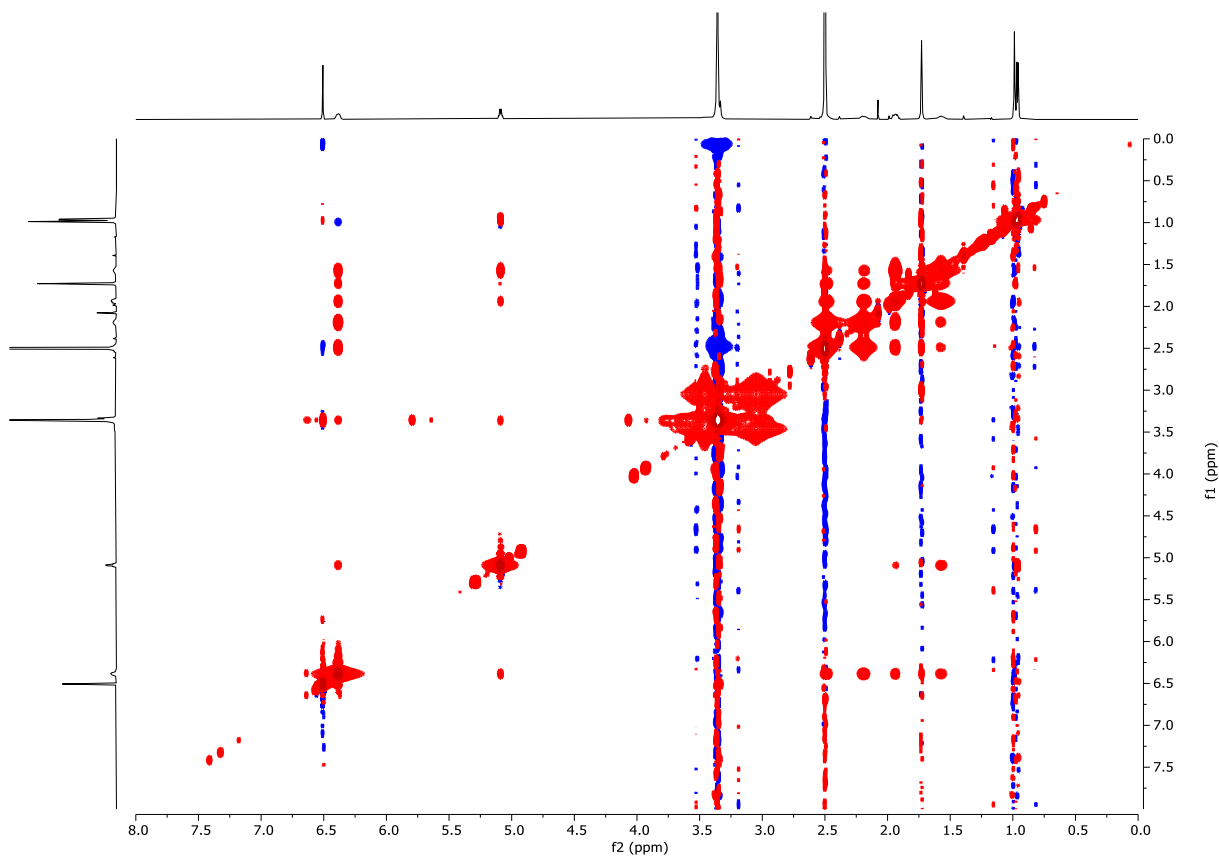


Abbildung 7.386: ^1H - ^1H -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(*threo*)-14-Methansäure-14-deoxyoxacyclododecindion (**312b**).

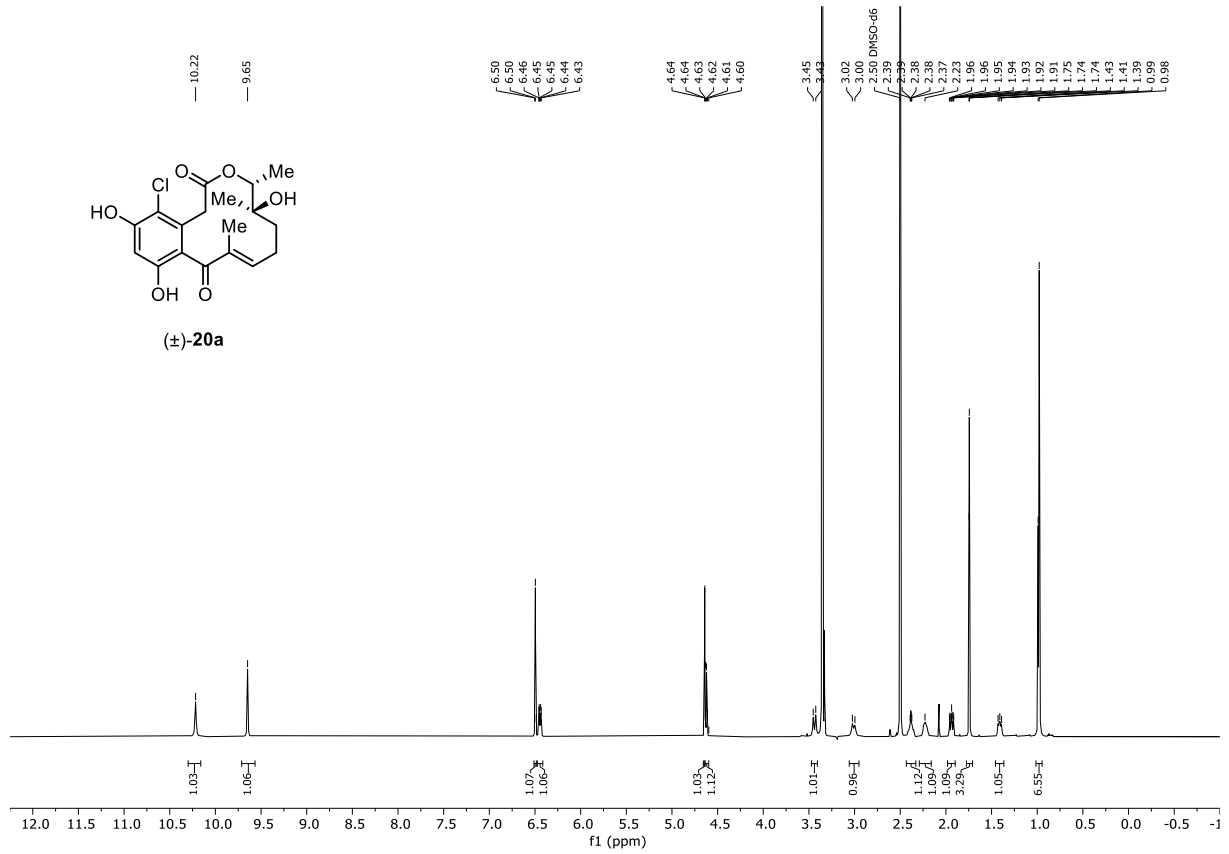


Abbildung 7.387: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 600 MHz, 296 K) von (±)-*erythro*-Oxacyclododecindion (20a).

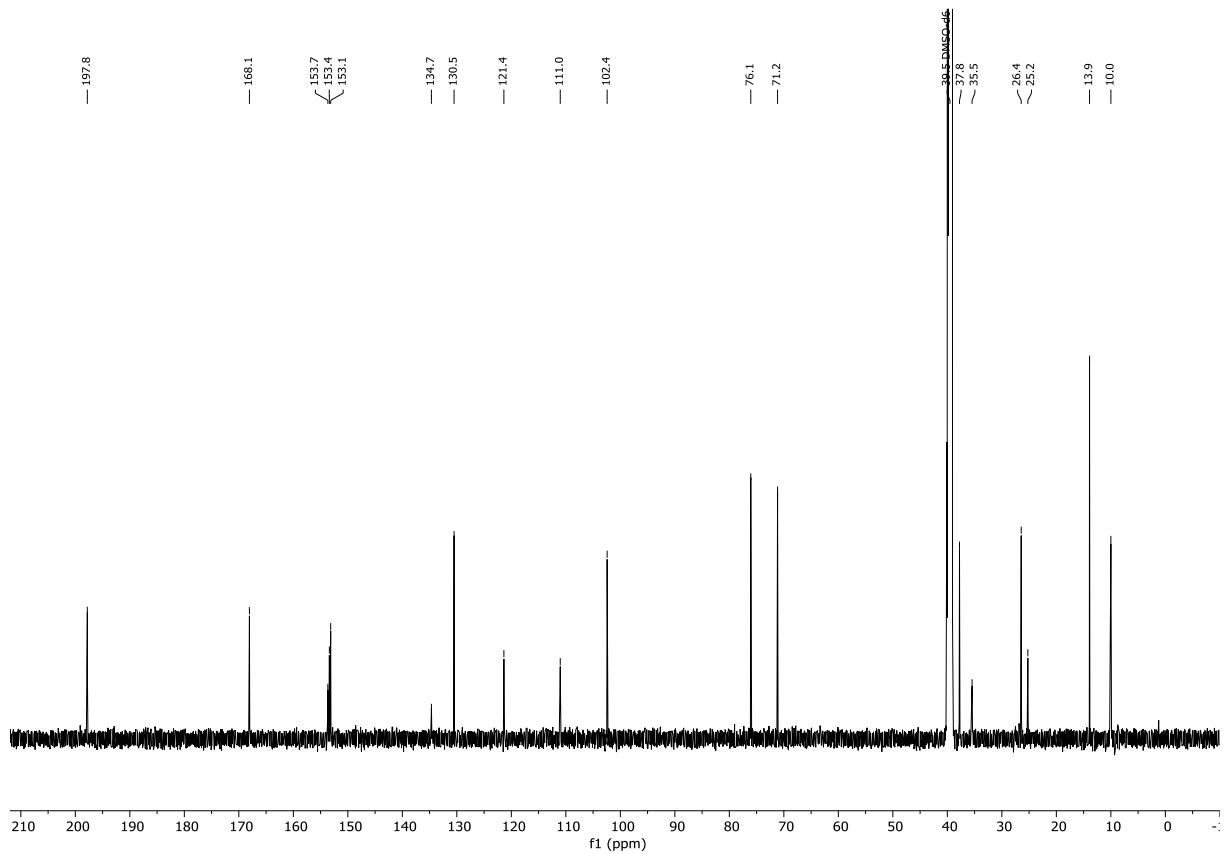


Abbildung 7.388: ¹³C{¹H}-NMR (DMSO-d₆, 151 MHz, 296 K) von (±)-*erythro*-Oxacyclododecindion (20a).

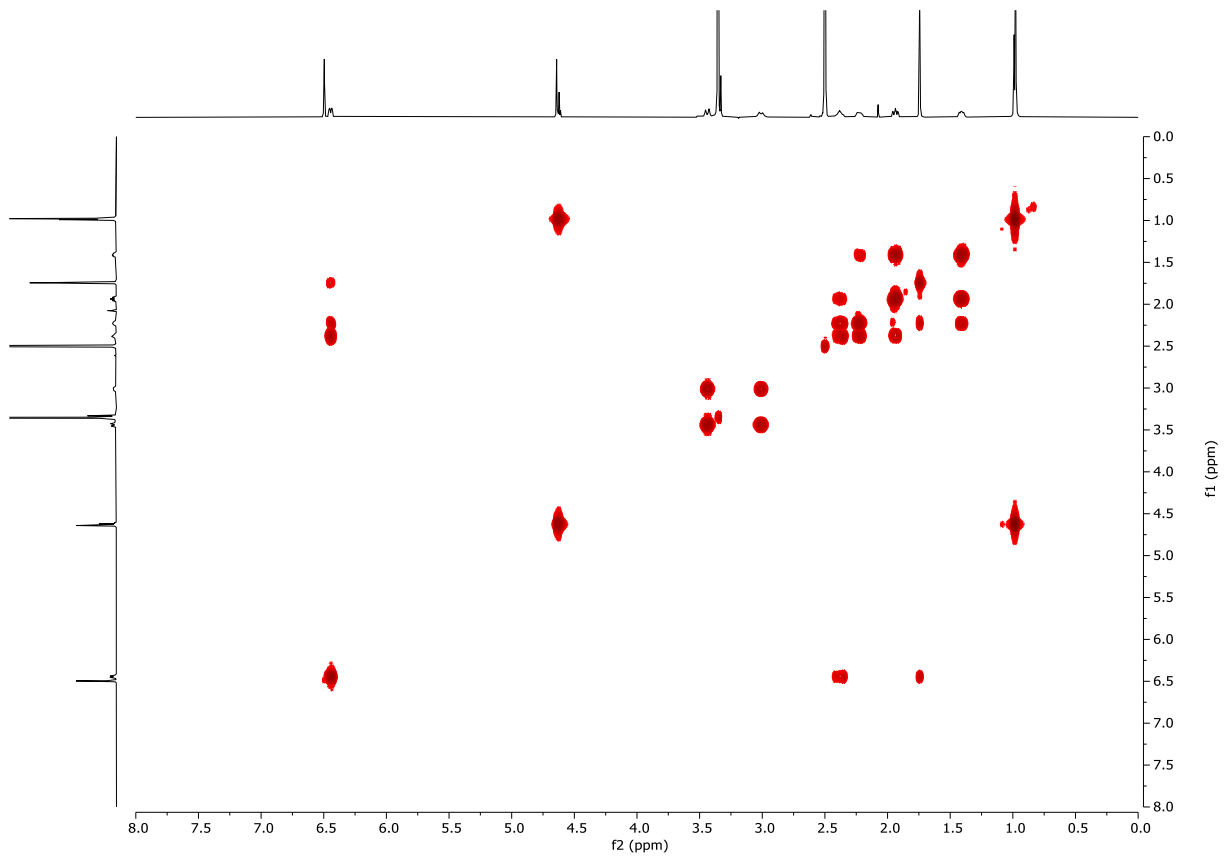


Abbildung 7.389: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(erythro)-Oxacyclododecindion (**20a**).

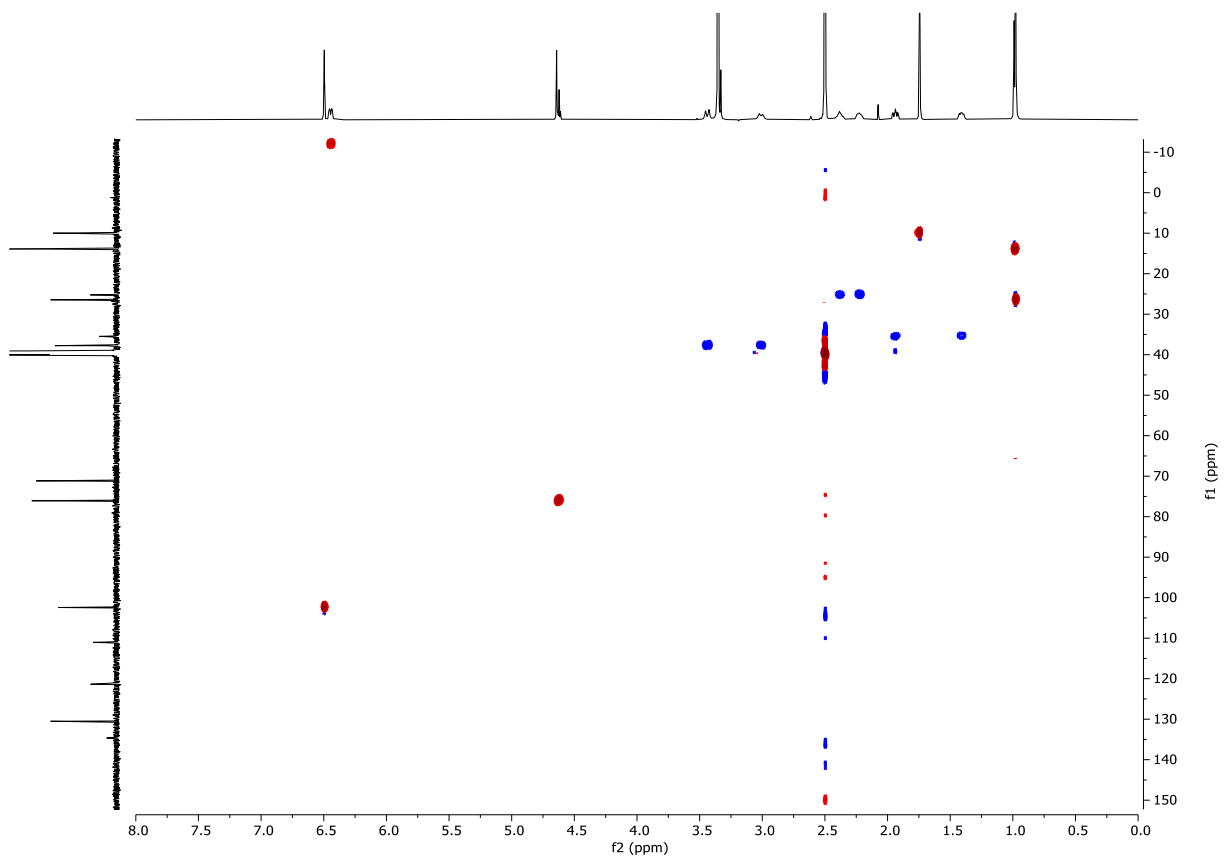


Abbildung 7.390: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(erythro)-Oxacyclododecindion (**20a**).

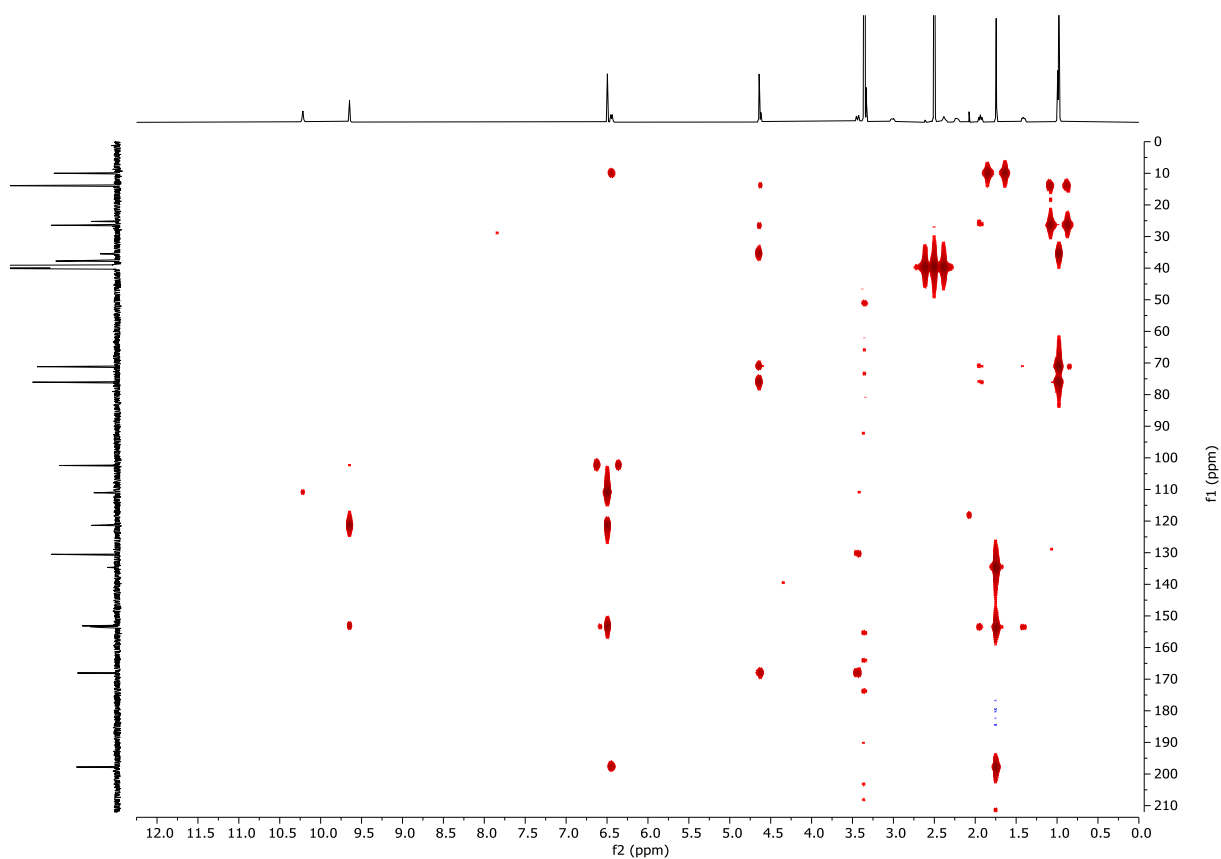


Abbildung 7.391: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(erythro)-Oxacyclododecindion (**20a**).

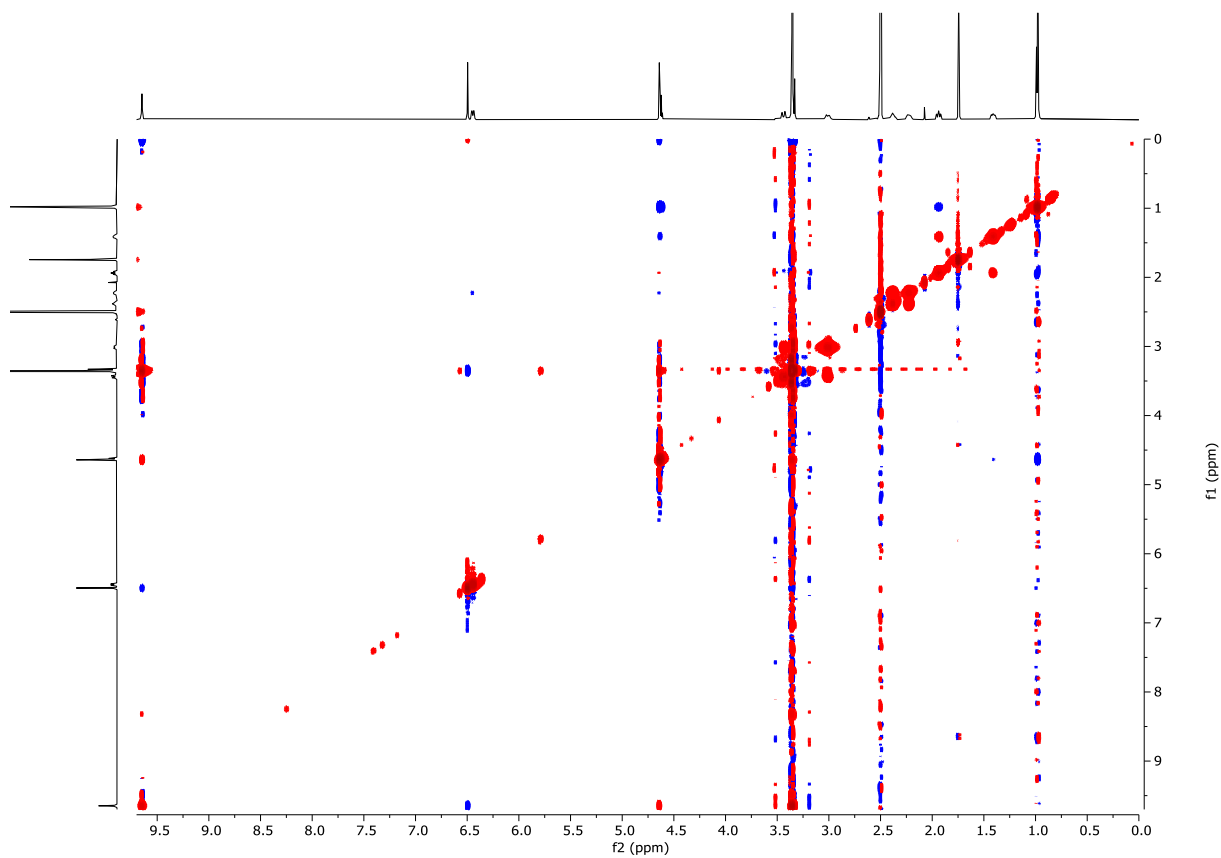
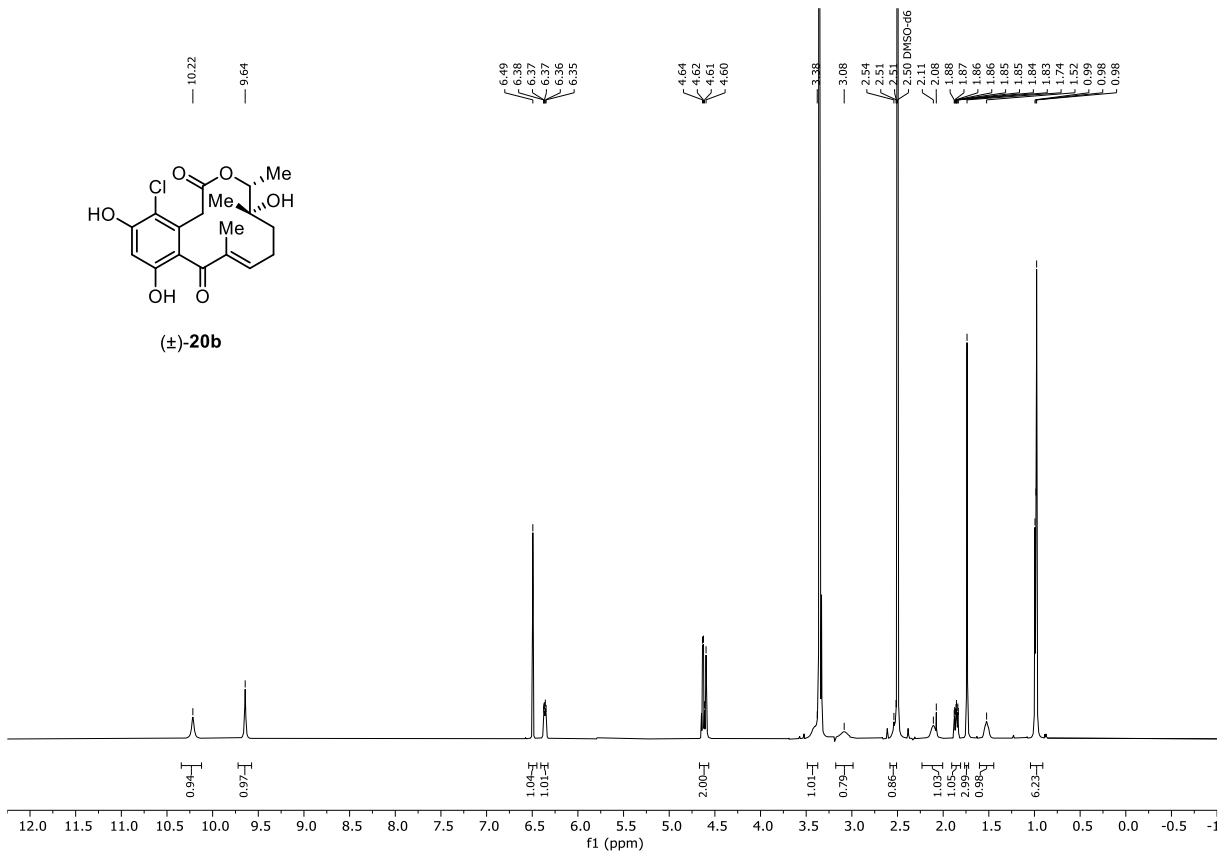
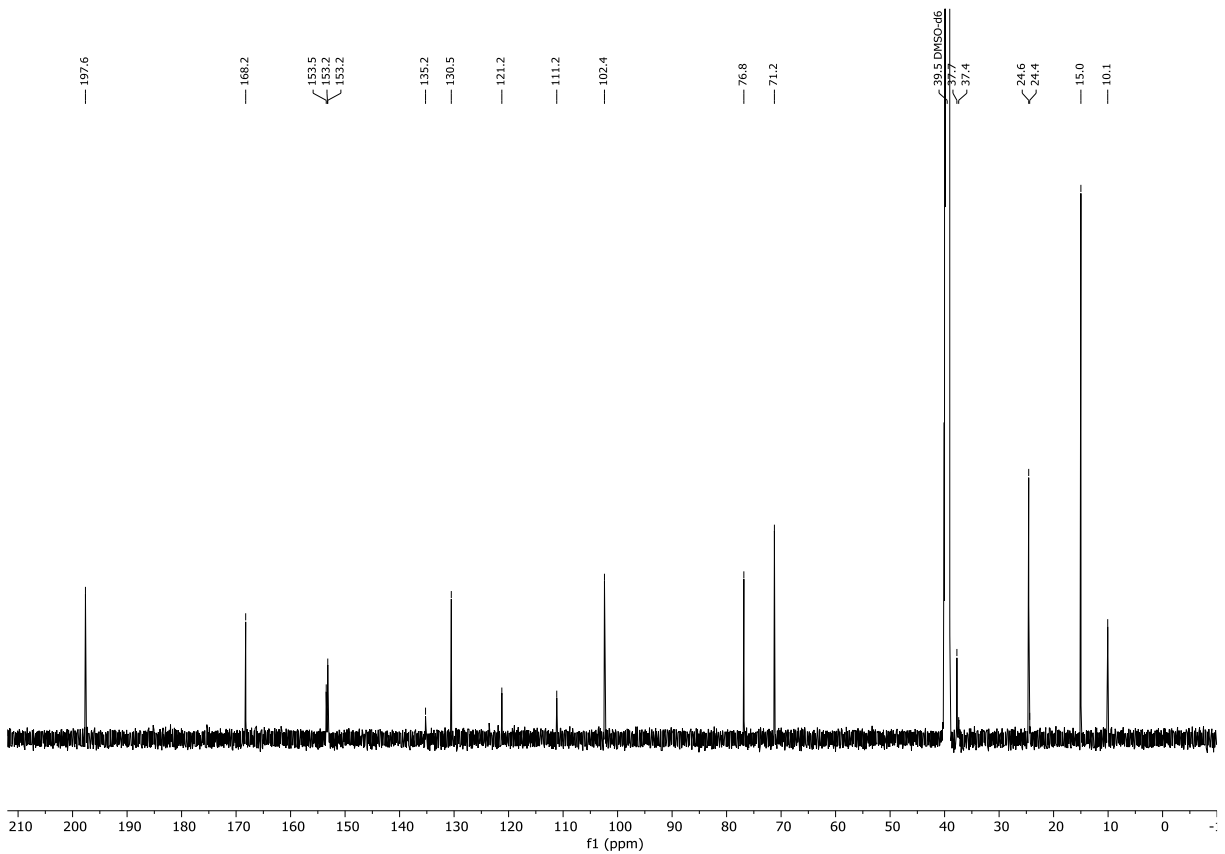


Abbildung 7.392: ^1H - ^1H -NOESY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(erythro)-Oxacyclododecindion (**20a**).

Abbildung 7.393: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (±)-*threo*-Oxacyclododecindion (**20b**).Abbildung 7.394: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz, 296 K) von (±)-*threo*-Oxacyclododecindion (**20b**).

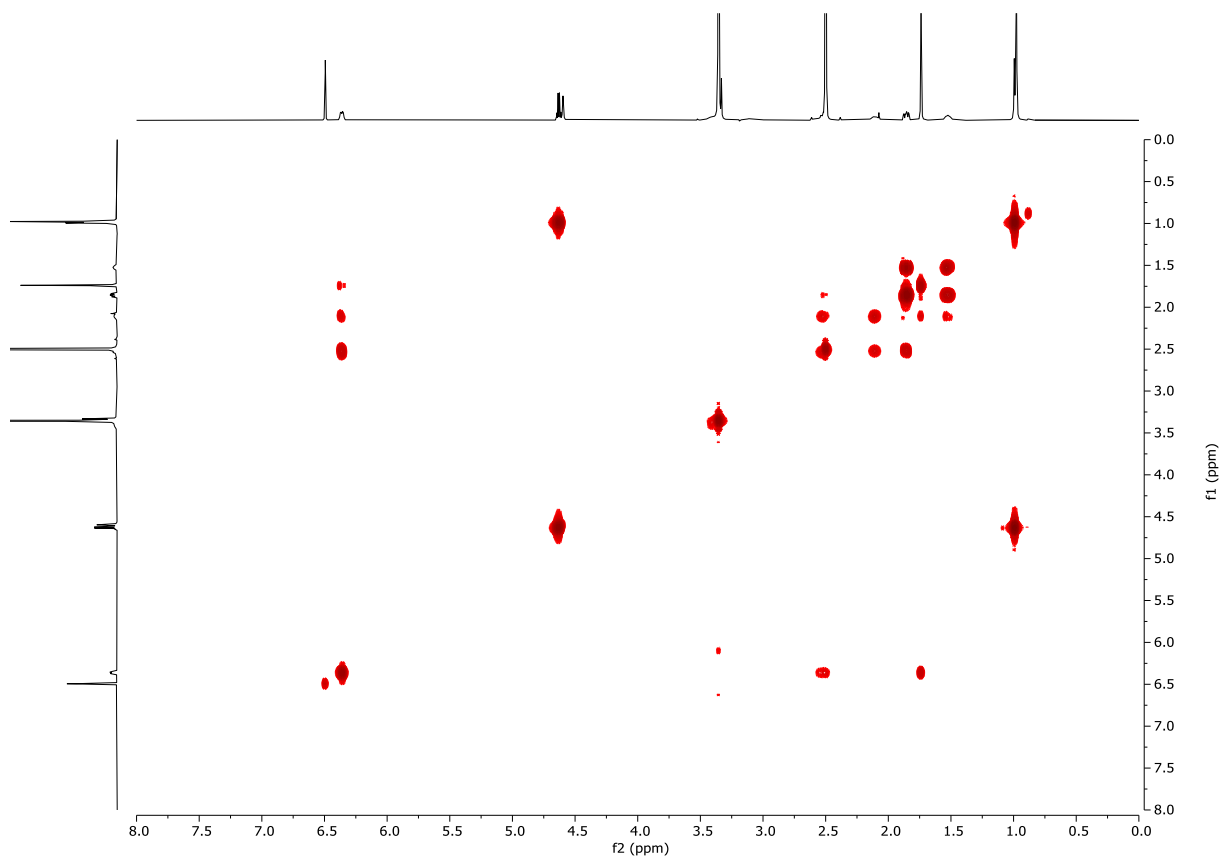


Abbildung 7.395: ^1H - ^1H -COSY (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(*threo*)-Oxacyclododecindion (**20b**).

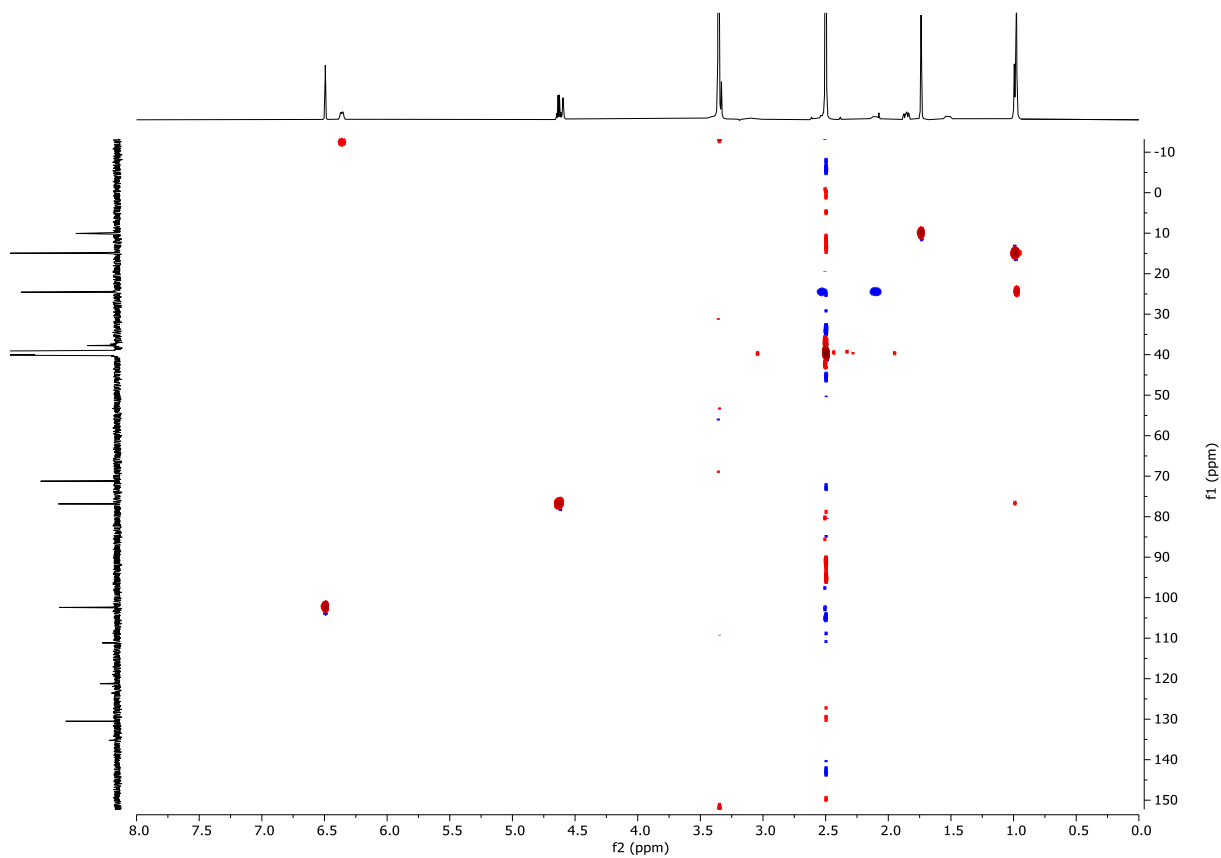


Abbildung 7.396: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HSQC (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(*threo*)-Oxacyclododecindion (**20b**).

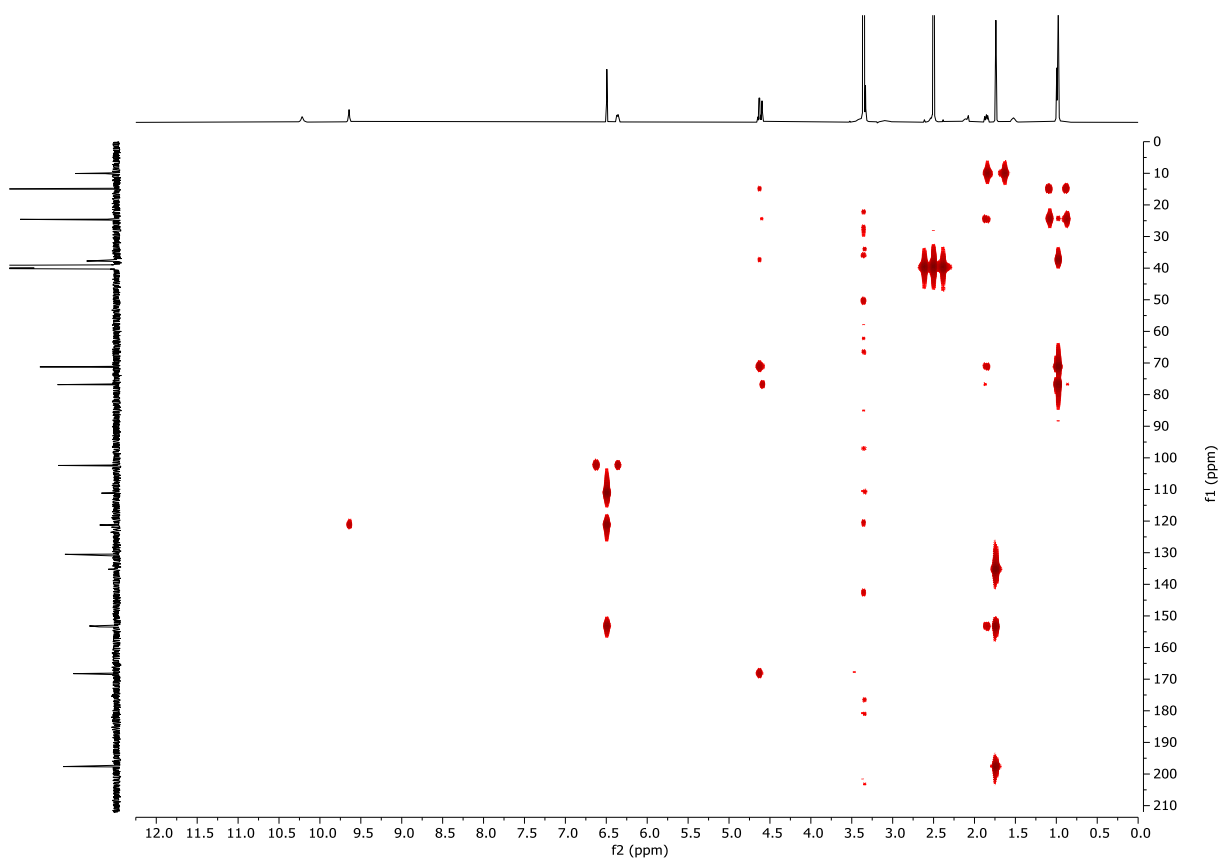


Abbildung 7.397: ^1H - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -HMBC (DMSO-d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-*threo*-Oxacyclododecindion (**20b**).

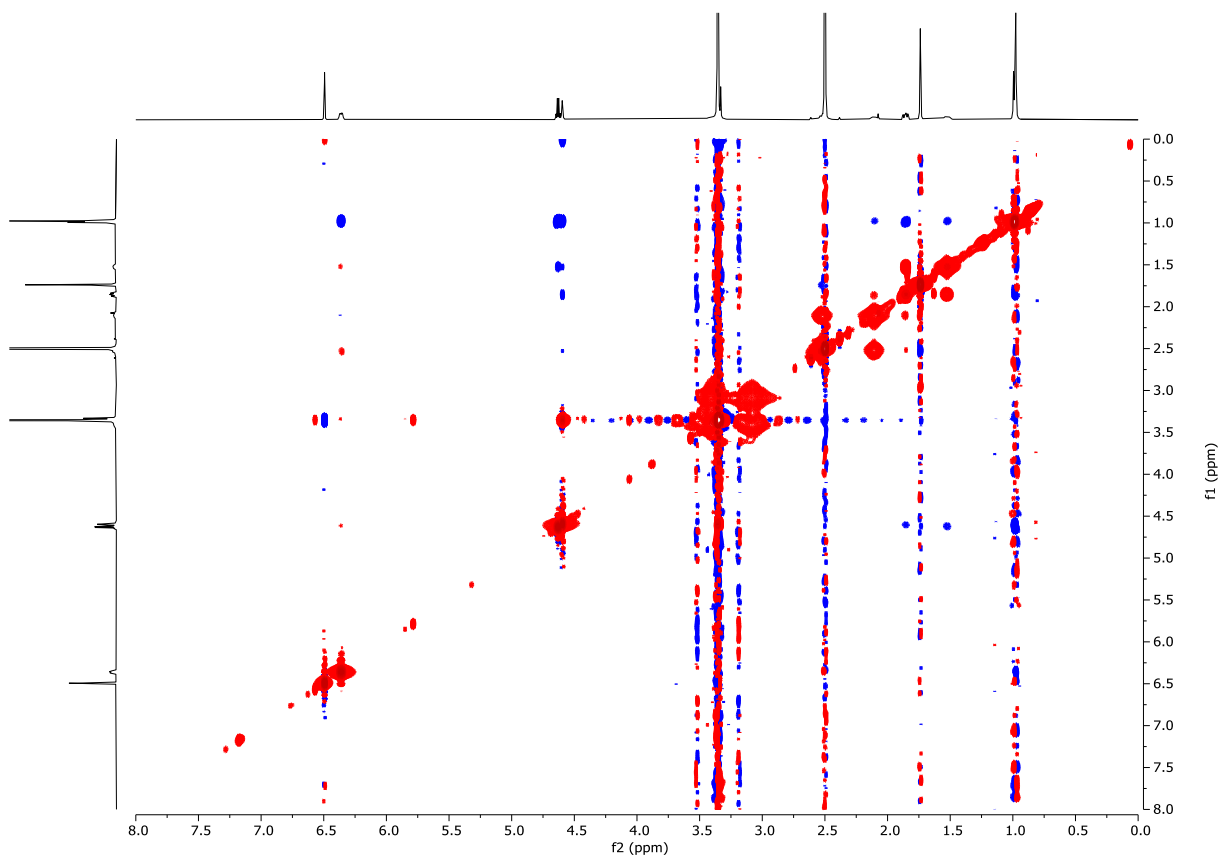
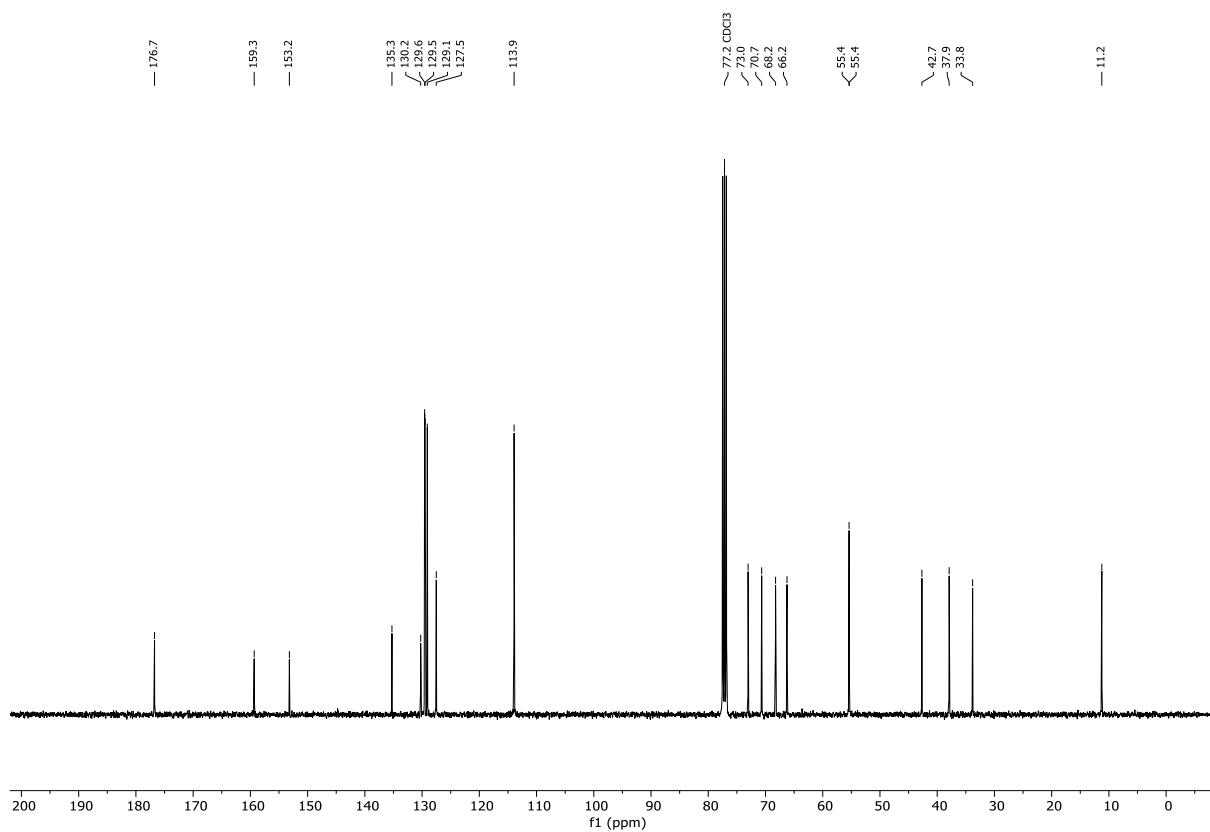
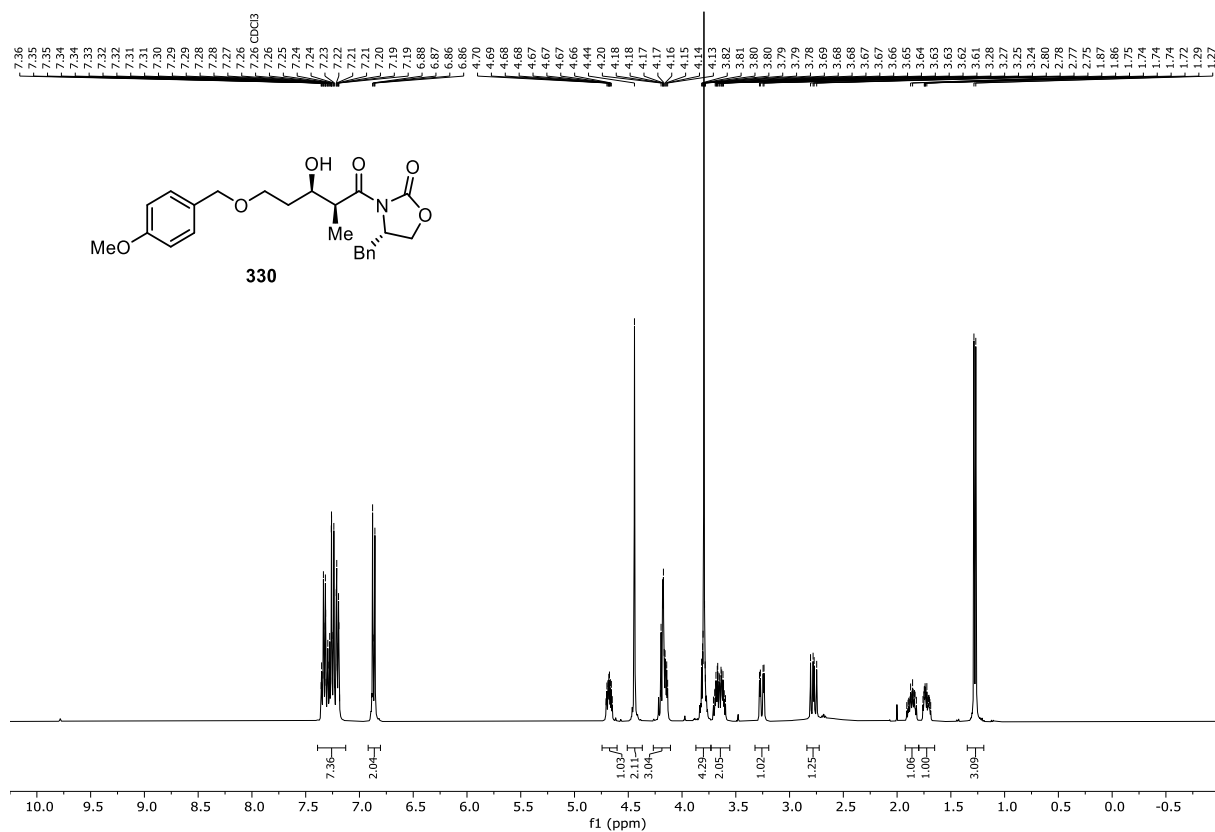


Abbildung 7.398: ^1H - ^1H -NOESY (DMSO-d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-*threo*-Oxacyclododecindion (**20b**).

7.1.12 NMR-Spektren zu Kapitel 3.4



7.2 Vergleich der NMR-Spektren der isolierten und synthetisierten Naturstoffe 189 und (\pm)-20a

7.2.1 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion 189

Tabelle 7.1: Vergleich der ^1H - und ^{13}C -NMR Spektren des 2018 isolierten Naturstoffs,^[189] des synthetisierten Strukturvorschlags **67**^[362] und der synthetisierten überarbeiteten Struktur **189**.^[363]

Position	isolierter Naturstoff ^[189]		Strukturvorschlag ^[362]		überarbeitete Struktur ^[363]	
	$\delta_{\text{C}}^{a,b}$	$\delta_{\text{H}}^{a,c,d}$ (J in Hz)	$\delta_{\text{C}}^{a,b}$	$\delta_{\text{H}}^{a,c,d}$ (J in Hz)	$\delta_{\text{C}}^{a,b}$	$\delta_{\text{H}}^{a,c,d}$ (J in Hz)
1	167.7		167.8		167.9	
2a	37.6	3.41, d (16.2)	37.5	3.50, d (17.3)	37.8	3.40, d (16.4)
2b		3.02, d (16.2)		2.97, d (17.3)		3.00, d (16.4)
3	130.5		130.8		130.7	
4	121.1		121.0		121.3	
5	153.0		153.3		153.2	
6	102.3	6.50, s	102.4	6.49, s	102.4	6.49, s
7	153.3		153.7		153.4	
8	110.9		111.5		111.0	
9	197.6		197.9		197.7	
10	135.8		137.5		135.9	
11	148.3	6.37, dd (5.4, 1.6)	147.0	6.43, dd (10.4,	148.6	6.43, dd (11.4, 2.8)
12a	35.4	2.50–2.52, m	38.6	2.48–2.43, m	35.5	2.48–2.43, m
12b		2.25–2.27, m		2.17, ddd (14.0, 10.0, 5.1)		2.17, ddd (14.0, 10.0, 5.1)
13	68.9	3.93–3.95, m	71.8	3.17–3.07, m	69.0	3.93, dt (8.6, 4.0)
14	43.8	1.75–1.77, m	43.6	1.57, dqd, (9.6, 7.3, 3.8)	43.9	1.78–1.72 m
15	71.6	4.84, dt (6.0, 4.8)	75.1	4.56, dq (9.6, 6.3)	71.7	4.84, qd (6.5, 4.6)
16	10.1	1.77, s	10.3	1.79, s	10.3	1.76, s
17	13.9	0.77, d (7.2)	11.5	0.78, d (7.3)	14.1	0.76, d (7.3)
18	18.1	1.05, d (7.2)	18.4	1.01, d (6.3)	18.2	1.04, d (6.5)
OH-5		9.66, s		9.71, s		9.66, s
OH-7		10.22, s _{br}		10.24, s		10.21, s
OH-13		4.71, d (4.2)		4.89, d (4.9)		4.72, d (4.2)

^aDie Substanzen wurden in DMSO- d_6 gemessen. ^bAufgenommen bei 151 MHz. ^cAufgenommen bei 600 MHz. ^dEntschirmtes Signal „a“ und abgeschirmtes Signal „b“ der Methylengruppen.

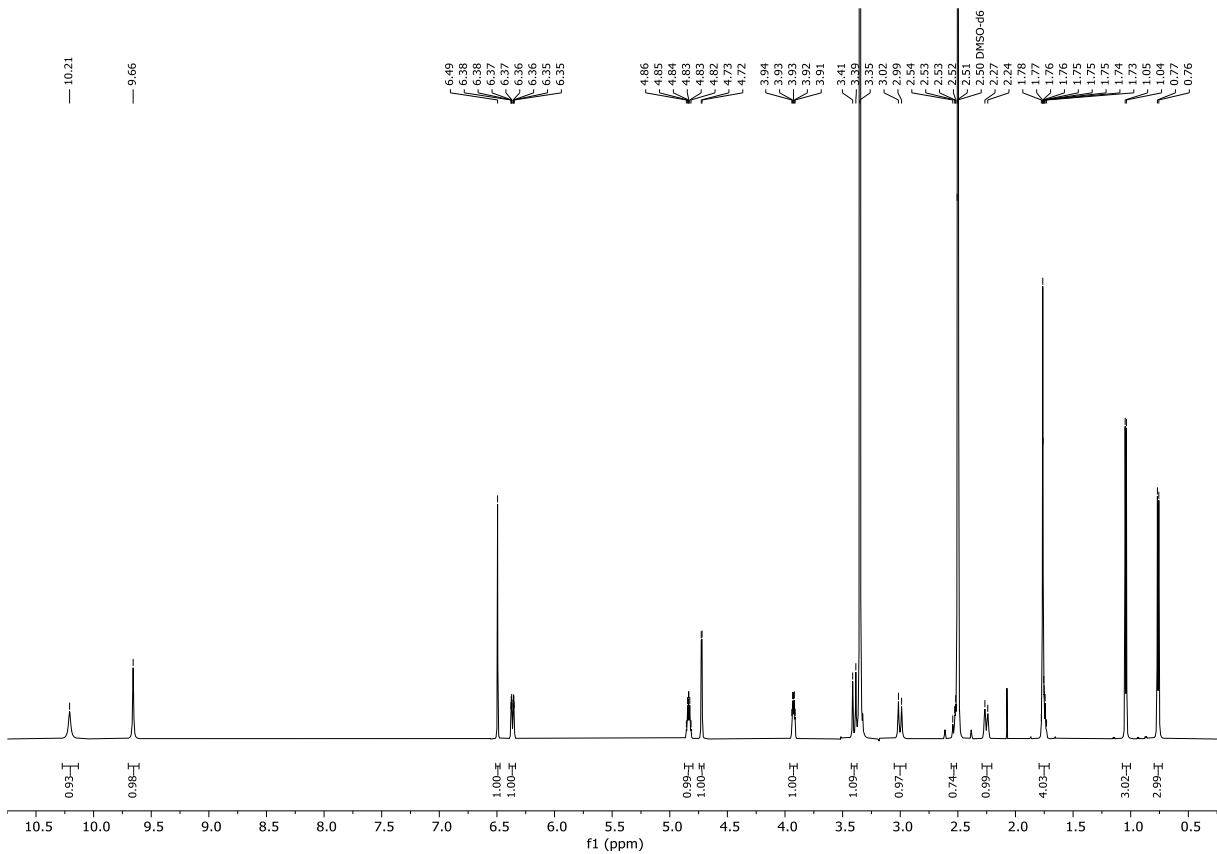


Abbildung 7.403: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 600 MHz, 296 K) von (13S,14S,15R)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**).

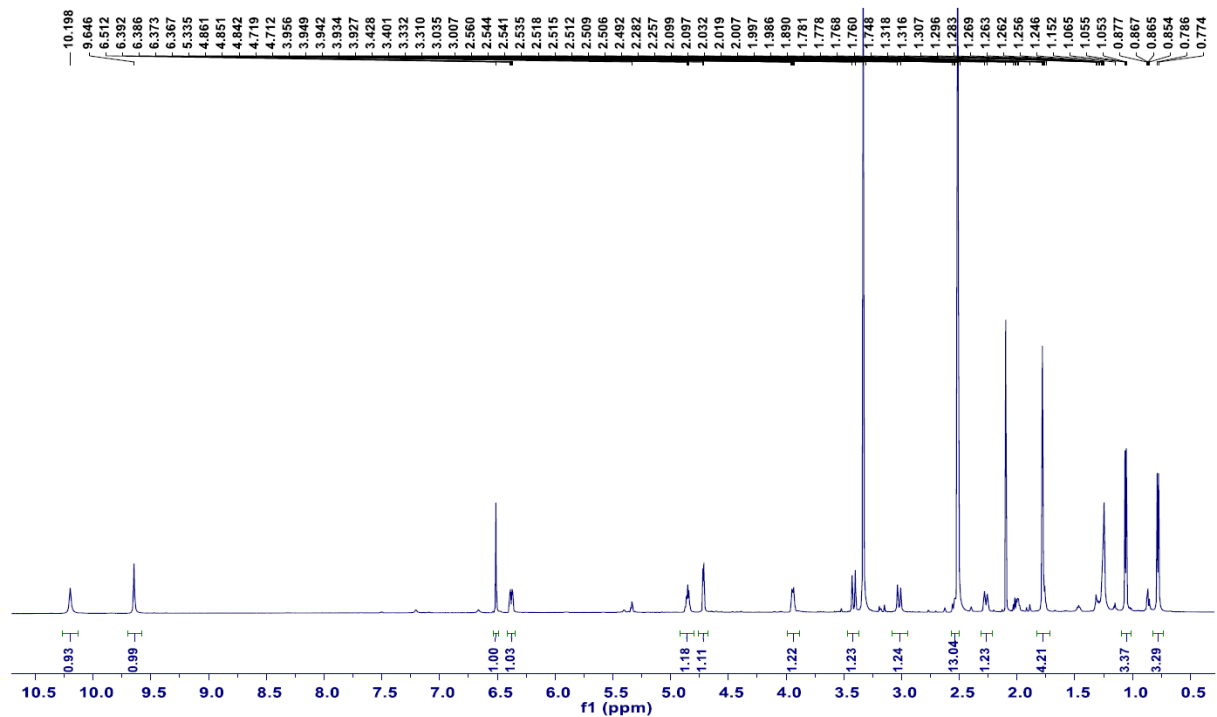


Abbildung 7.404: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 600 MHz, 298 K) des isolierten Naturstoffs, veröffentlicht im Jahr 2018 von Lin et al.^[189]

7.2 Vergleich der NMR-Spektren der isolierten und synthetisierten Naturstoffe 189 und (\pm)-20a

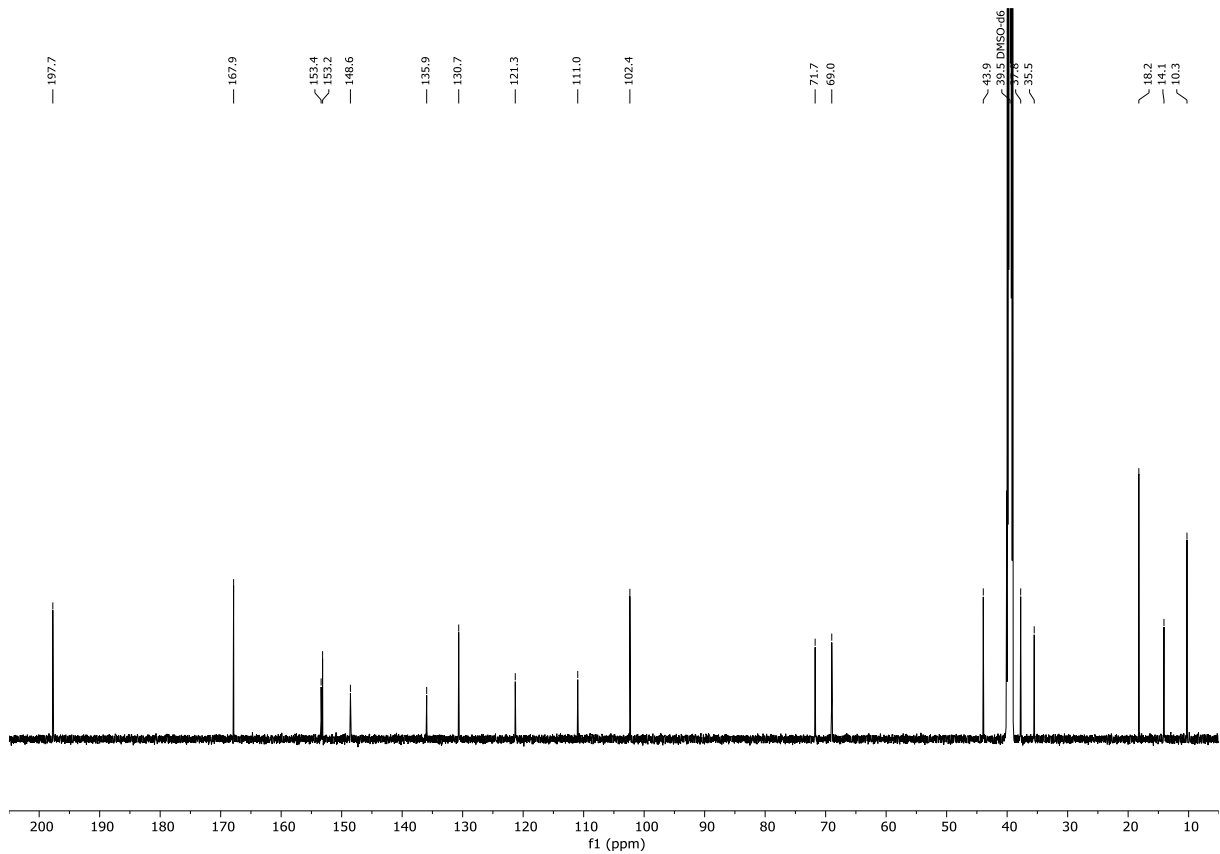


Abbildung 7.405: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz, 296 K) von (13S,14S,15R)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**).

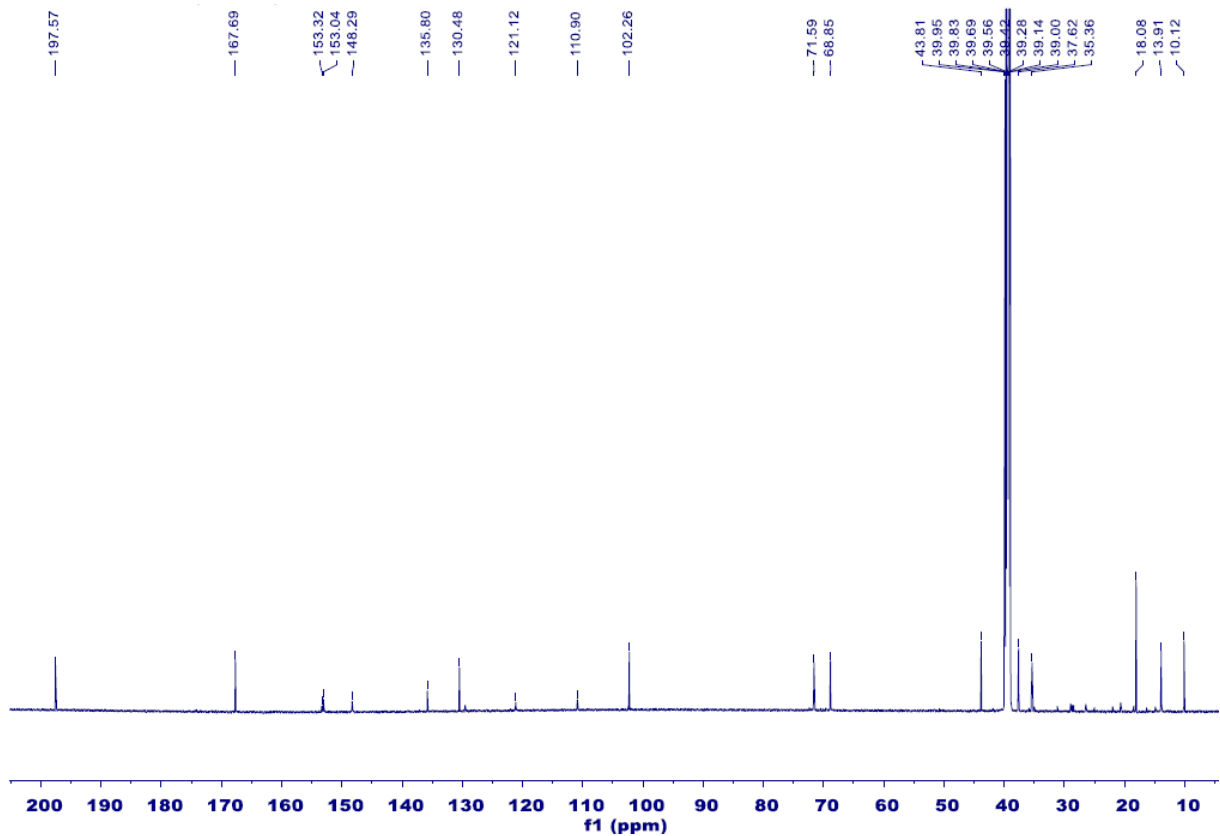


Abbildung 7.406: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (DMSO- d_6 , 151 MHz, 298 K) des isolierten Naturstoffs, veröffentlicht im Jahr 2018 von Lin et al.^[189]

7.2.2 Oxacyclododecindion (\pm)-20a**Tabelle 7.2:** Vergleich der ^1H - und ^{13}C -NMR Spektren des 2008 isolierten Naturstoffs^[187] und der synthetisierten Verbindung (\pm)-20a.

Position	isolierter Naturstoff ^[187]		synthetisierte Struktur	
	$\delta_{\text{C}}^{a,b}$	$\delta_{\text{H}}^{a,c,d}$ (J in Hz)	$\delta_{\text{C}}^{a,b}$	$\delta_{\text{H}}^{a,c,d}$ (J in Hz)
1	169.2		169.2	
2a	39.1	3.52, d (16.8)	39.2	3.52, d (16.8)
2b		3.32–3.15, m		3.35–3.14, m
3	132.7		132.8	
4	122.7		122.8	
5	154.6		154.6	
6	103.6	6.60–6.40, m	103.6	6.49, s
7	154.6		154.6	
8	113.6		114.9	
9	199.5		199.5	
10	136.5		136.6	
11	154.4	6.60–6.40, m	154.6	6.56–6.43, m
12a	26.0	2.53–2.36, m	25.9	2.53–2.36, m
12b		2.34–2.20, m		2.33–2.22, m
13a	37.2	2.06–1.97, m	37.2	2.01, ddd (14.7, 9.0, 3.3)
13b		1.55–1.42, m		1.57–1.44, m
14	73.1		73.1	
15	77.5	4.72, q (6.5)	77.6	4.72, q (6.5)
16	10.4	1.83, s	10.4	1.83, s
17	27.4	1.08, s	27.5	1.08, s
18	14.3	1.07, d (6.5)	14.3	1.08, d (6.5)
OH-5		-		8.20–6.80, s _{br}
OH-7		-		8.20–6.80, s _{br}
OH-14		2.84–2.57, m		2.85–2.58, m

^aDie Substanzen wurden in DMSO- d_6 gemessen. ^bAufgenommen bei 151 MHz. ^cAufgenommen bei 600 MHz. ^dEntschirmtes Signal „a“ und abgeschirmtes Signal „b“ der Methylengruppen.

7.2 Vergleich der NMR-Spektren der isolierten und synthetisierten Naturstoffe 189 und (\pm)-20a

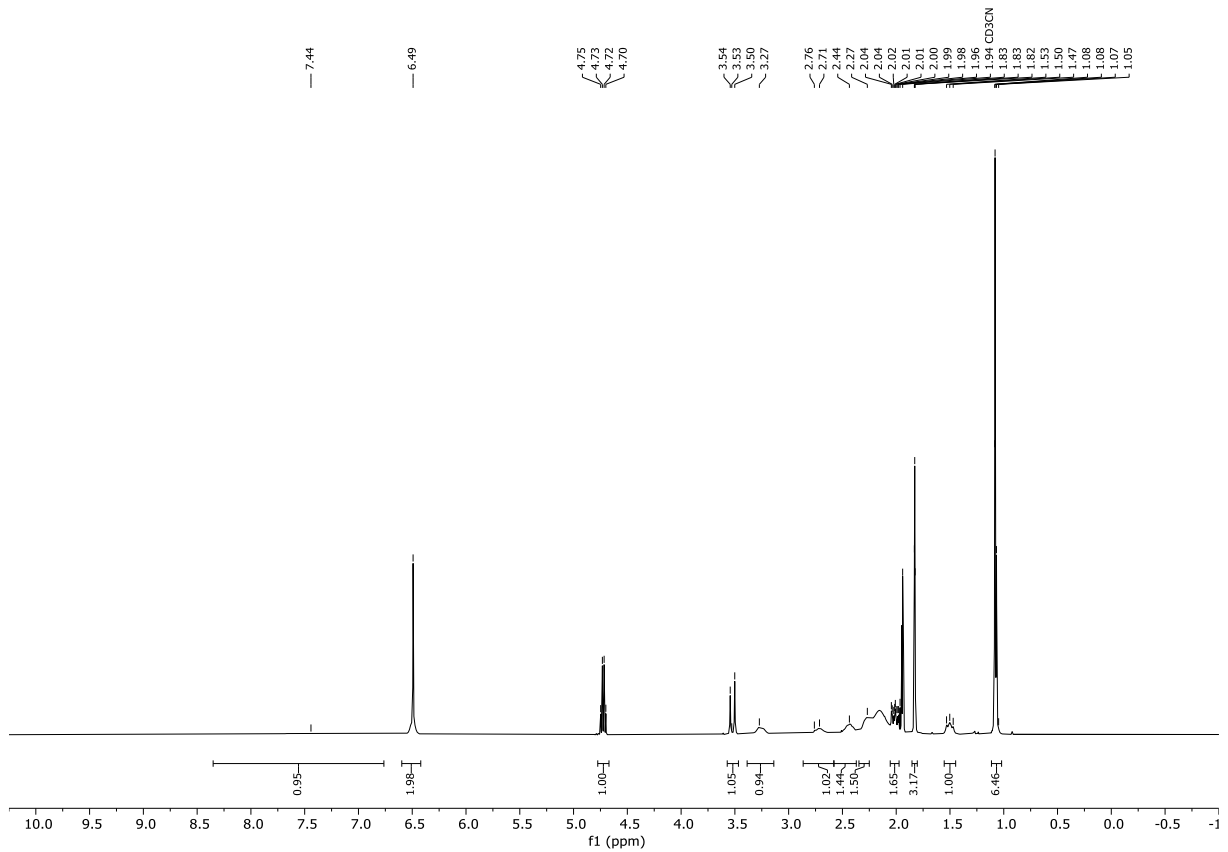


Abbildung 7.407: $^1\text{H-NMR}$ (MeCN- d_3 , 400 MHz, 296 K) von (\pm)-Oxacyclododecindion (**20a**).

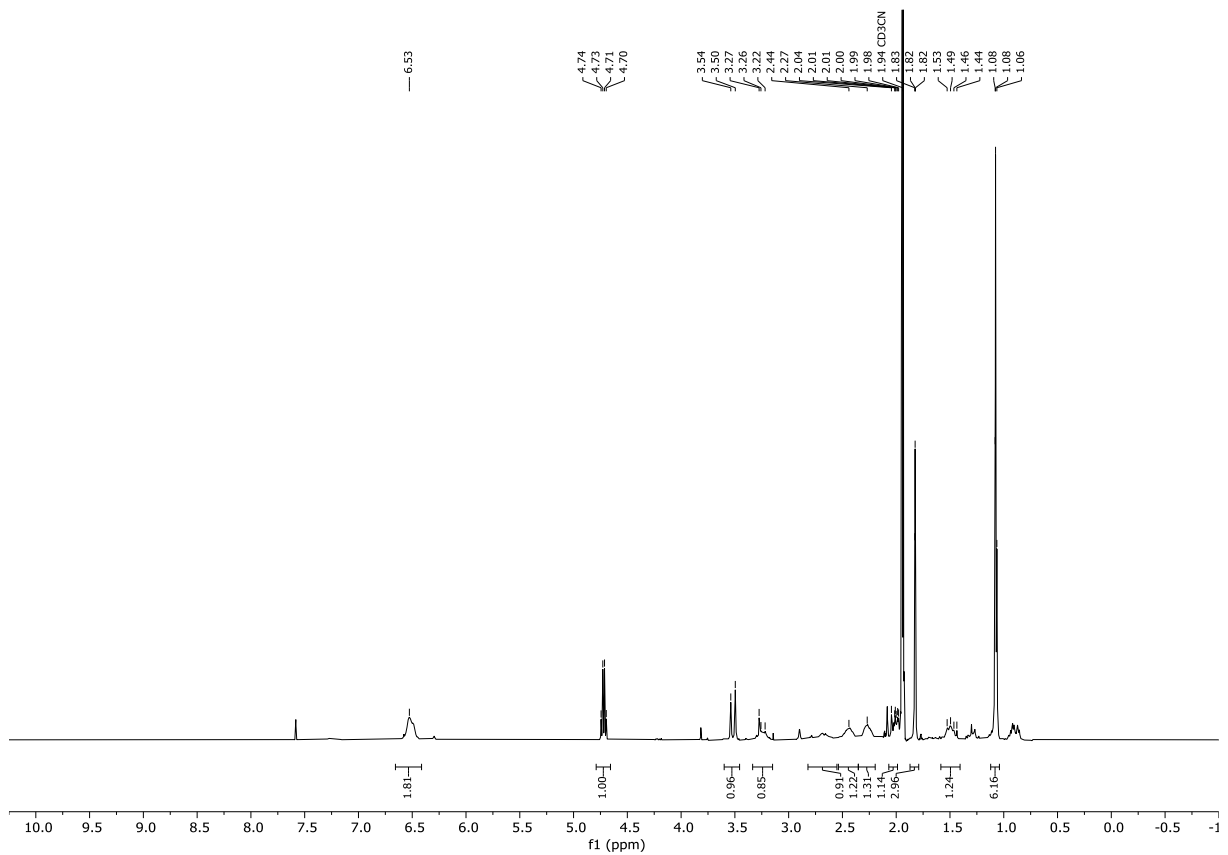


Abbildung 7.408: $^1\text{H-NMR}$ (MeCN- d_3 , 400 MHz, 294 K) des isolierten Naturstoffs, veröffentlicht im Jahr 2008 von *Erkel et al.*^[187]

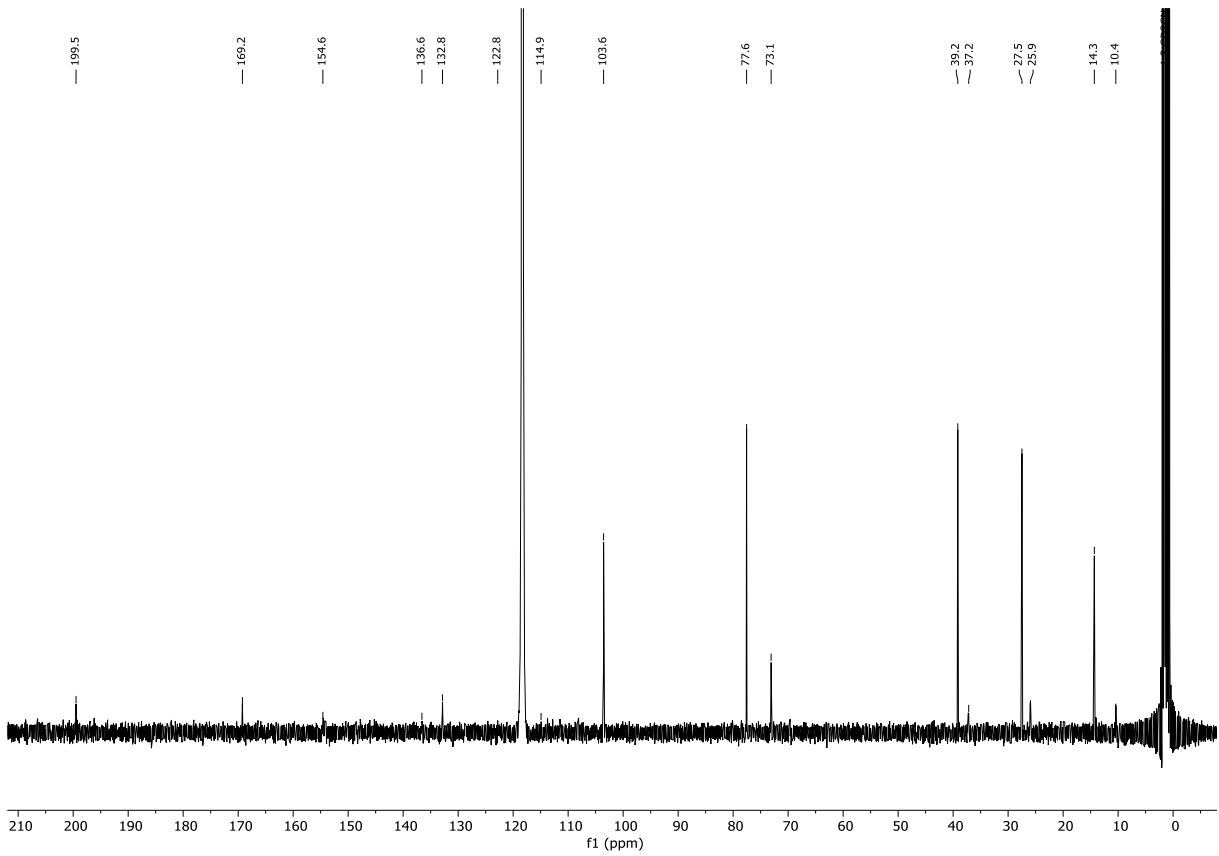


Abbildung 7.409: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (MeCN- d_3 , 101 MHz, 296 K) von (\pm)-Oxacyclododecindion (**20a**).

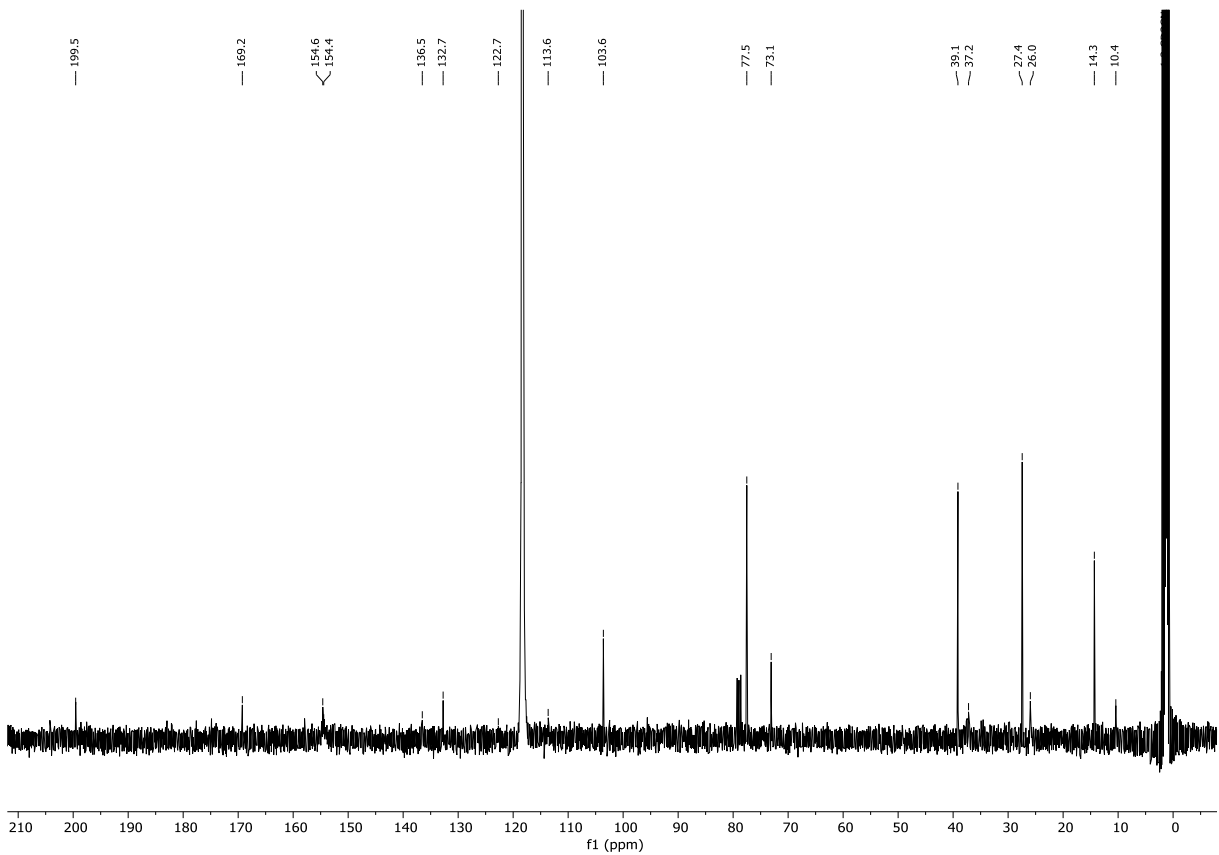


Abbildung 7.410: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (MeCN- d_3 , 101 MHz, 294 K) des isolierten Naturstoffs, veröffentlicht im Jahr 2008 von *Erkel et al.*^[187]

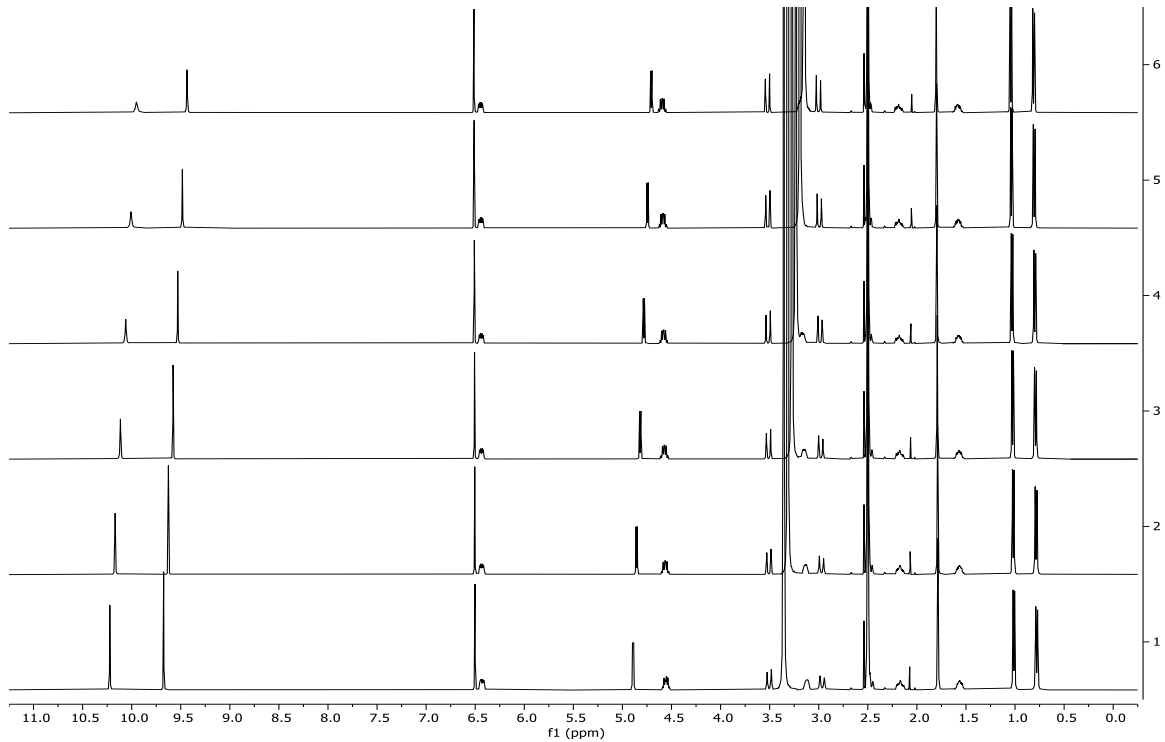
7.3 ¹H-NMR-Temperaturreihen der Makrolactone

Abbildung 7.411: ¹H-NMR Temperaturreihe (DMSO-d₆, 600 MHz, 296 K) von (13R,14S,15R)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**67**) innerhalb von 293 K bis 343 K (aufsteigende Reihenfolge von unten nach oben in 10 K).

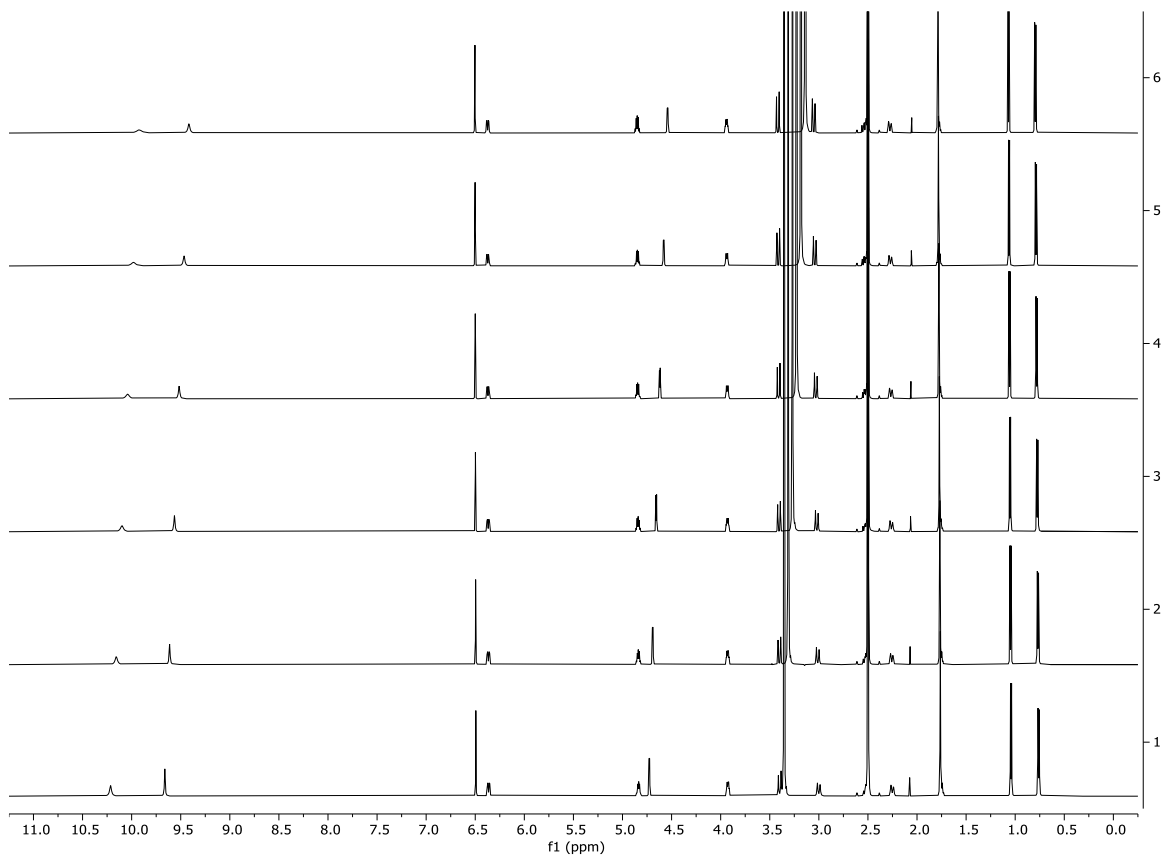


Abbildung 7.412: ¹H-NMR Temperaturreihe (DMSO-d₆, 600 MHz, 296 K) von (13S,14S,15R)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**) innerhalb von 293 K bis 343 K (aufsteigende Reihenfolge von unten nach oben in 10 K).

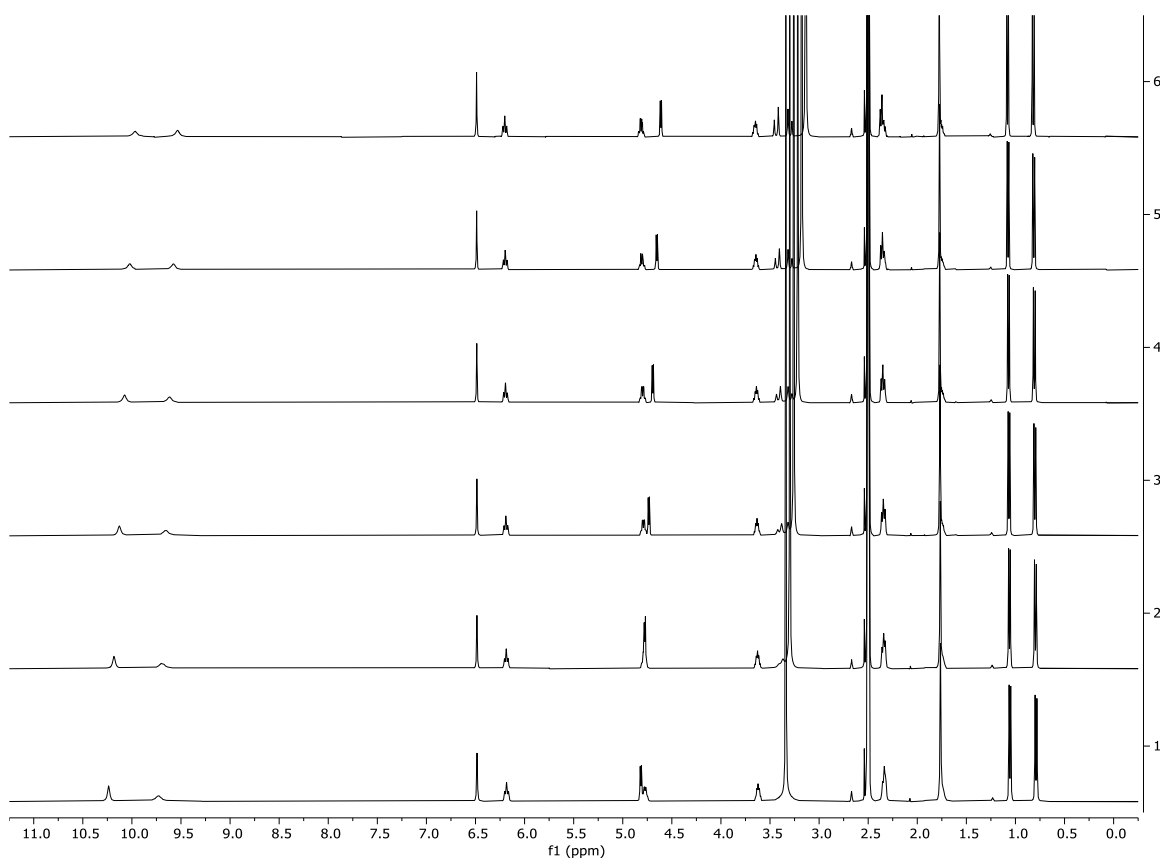


Abbildung 7.413: ¹H-NMR Temperaturreihe (DMSO-d₆, 600 MHz, 296 K) von (13*R*,14*S*,15*S*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**235**) innerhalb von 293 K bis 343 K (aufsteigende Reihenfolge von unten nach oben in 10 K).

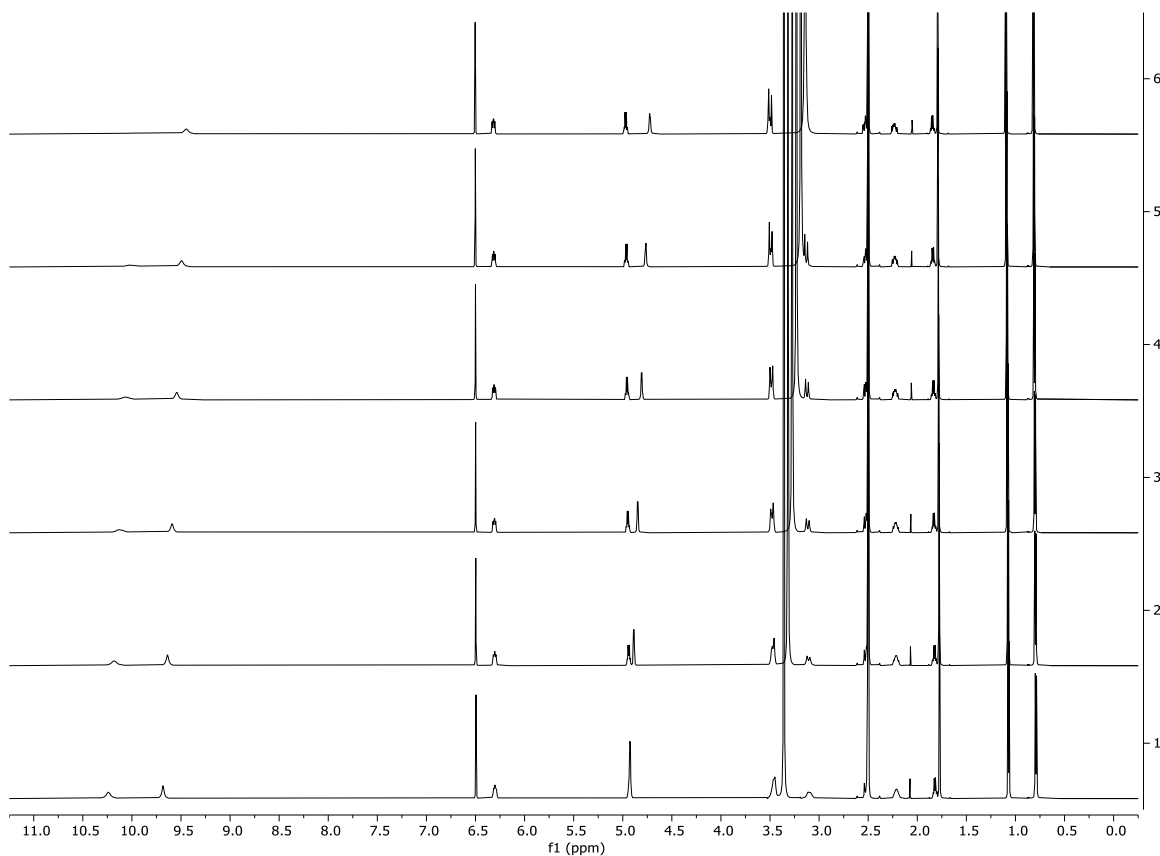


Abbildung 7.414: ¹H-NMR Temperaturreihe (DMSO-d₆, 600 MHz, 296 K) von (13*S*,14*S*,15*S*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**242**) innerhalb von 293 K bis 343 K (aufsteigende Reihenfolge von unten nach oben in 10 K).

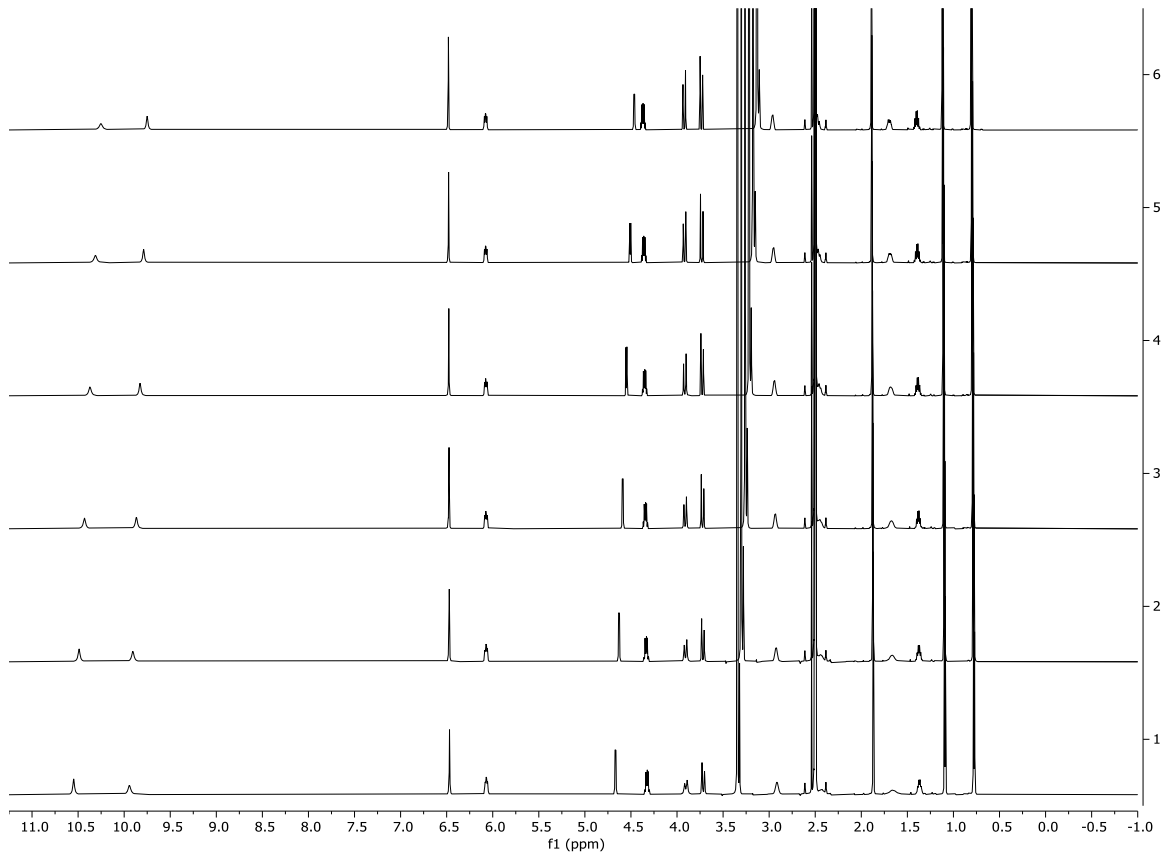


Abbildung 7.415: $^1\text{H-NMR}$ Temperaturreihe (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) des Z-Isomers von (13*R*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**246**) innerhalb von 293 K bis 343 K (aufsteigende Reihenfolge von unten nach oben in 10 K).

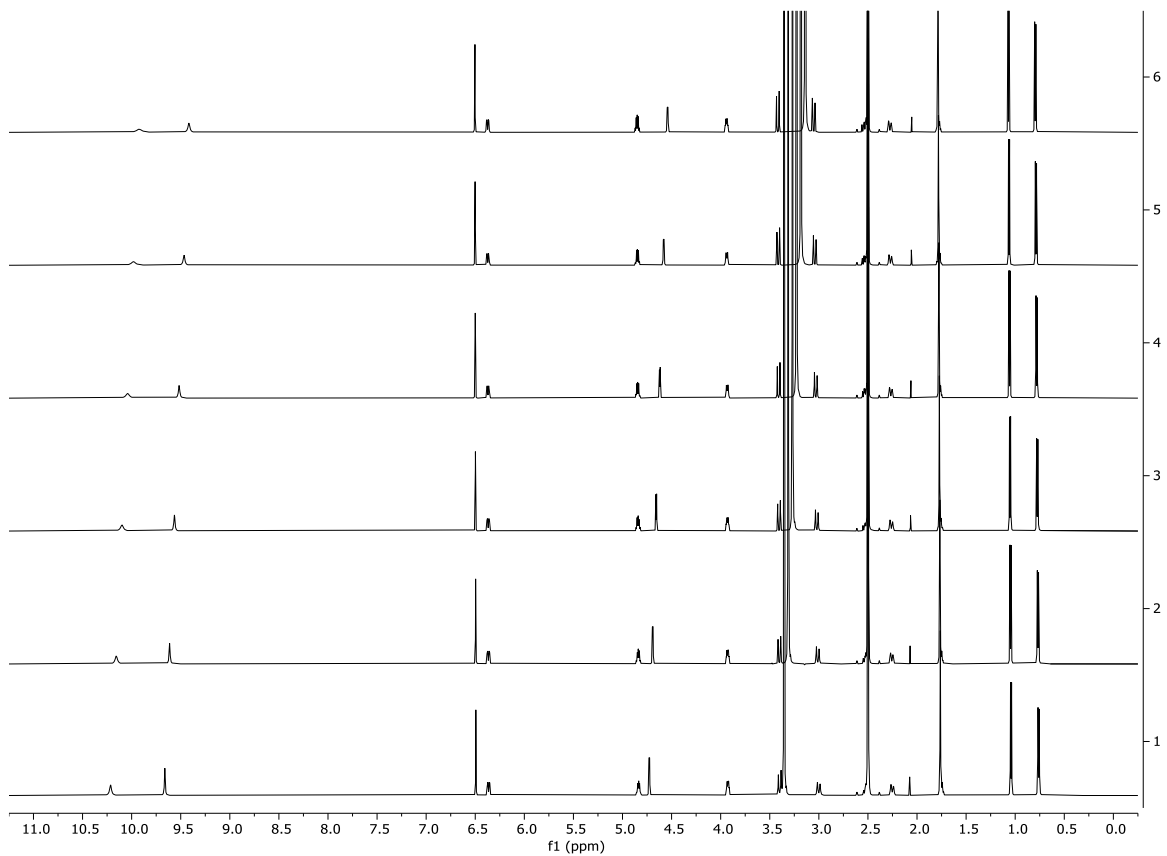


Abbildung 7.416: $^1\text{H-NMR}$ Temperaturreihe (DMSO- d_6 , 600 MHz, 296 K) des Z-Isomers von (13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**247**) innerhalb von 293 K bis 343 K (aufsteigende Reihenfolge von unten nach oben in 10 K).

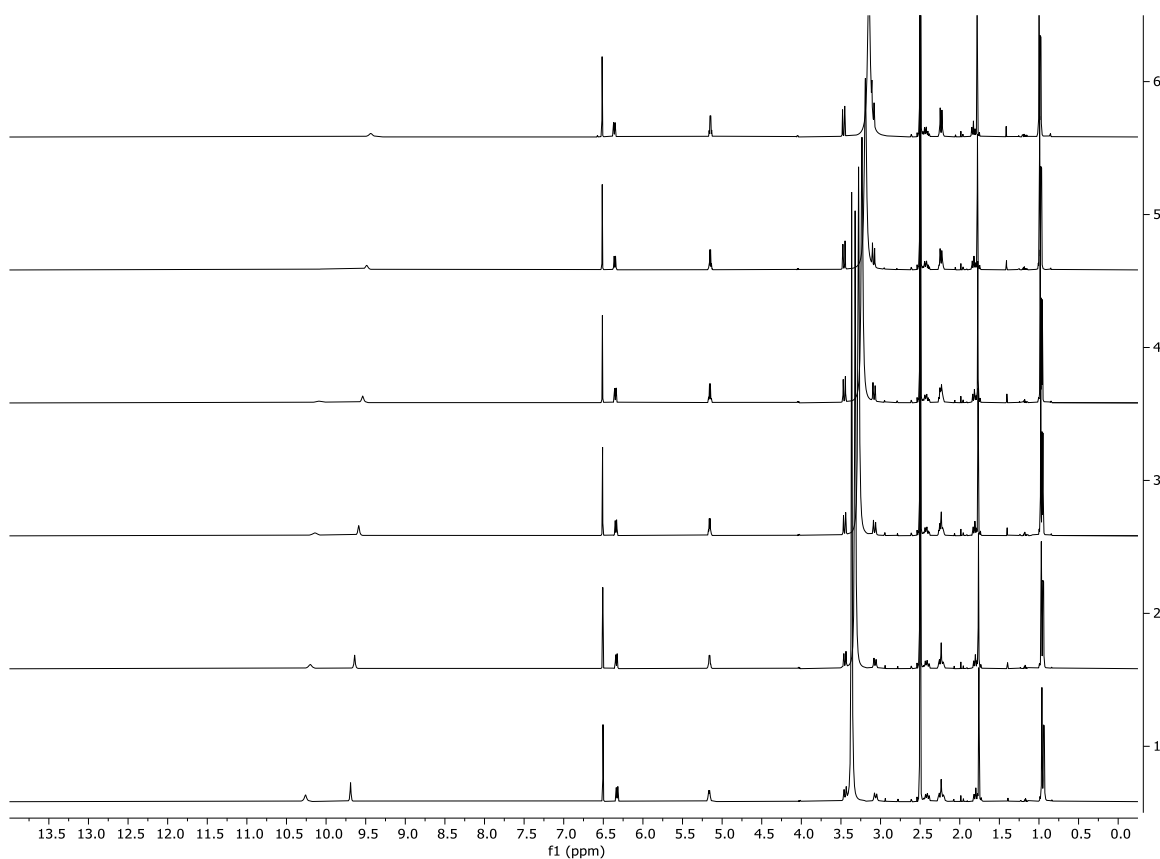


Abbildung 7.417: $^1\text{H-NMR}$ Temperaturreihe (DMSO-d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(*erythro*)-14-Methansäure-14-deoxyoxacyclododecandion (**312a**) innerhalb von 293 K bis 343 K (aufsteigende Reihenfolge von unten nach oben in 10 K).

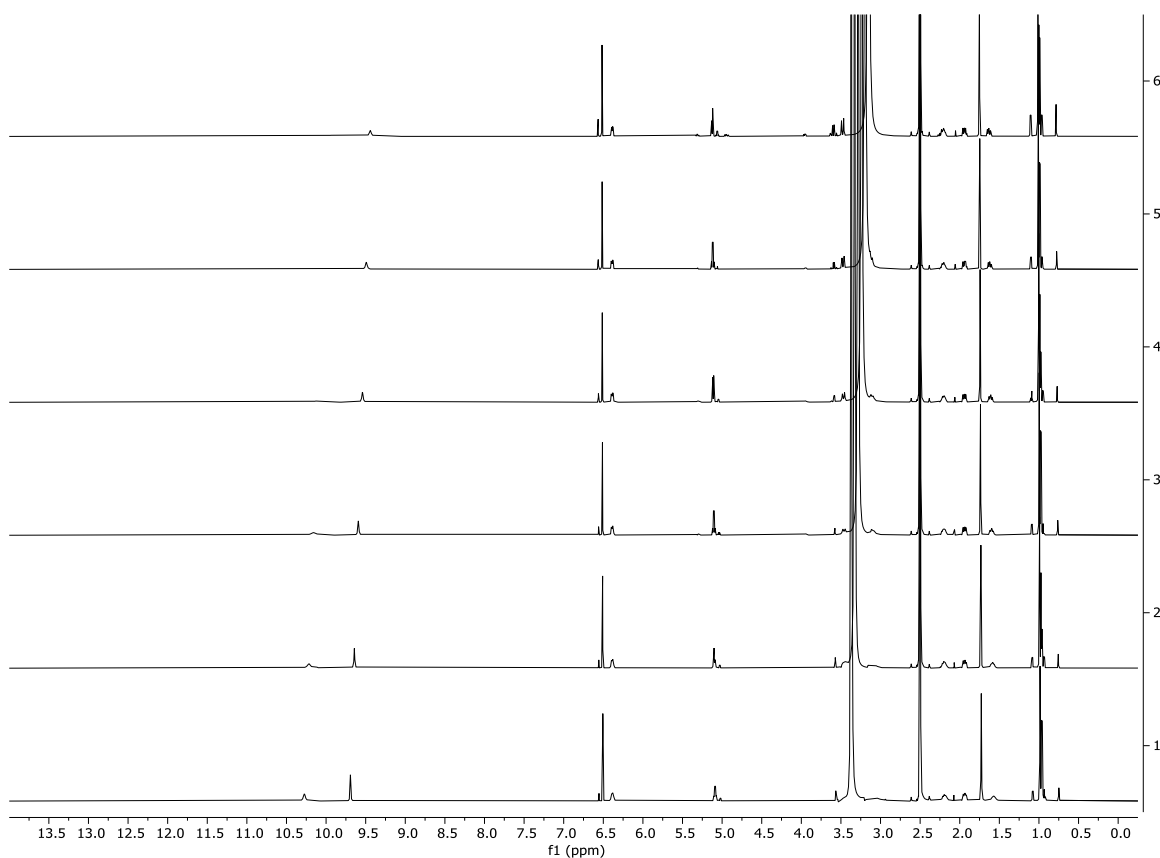


Abbildung 7.418: $^1\text{H-NMR}$ Temperaturreihe (DMSO-d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm)-(*threo*)-14-Methansäure-14-deoxyoxacyclododecandion (**312b**) innerhalb von 293 K bis 343 K (aufsteigende Reihenfolge von unten nach oben in 10 K).

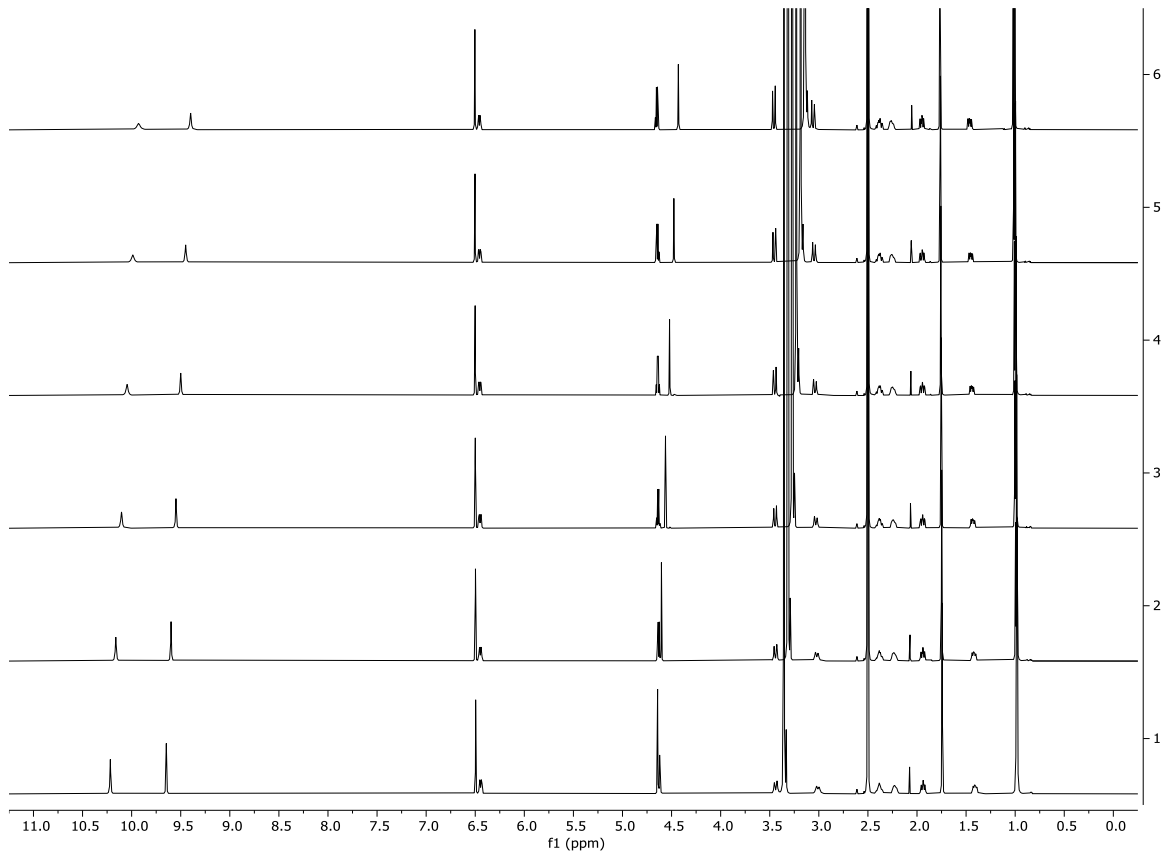


Abbildung 7.419: $^1\text{H-NMR}$ Temperaturreihe (DMSO-d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm) -(*erythro*)-Oxacyclododecindion (**20a**) innerhalb von 293 K bis 343 K (aufsteigende Reihenfolge von unten nach oben in 10 K).

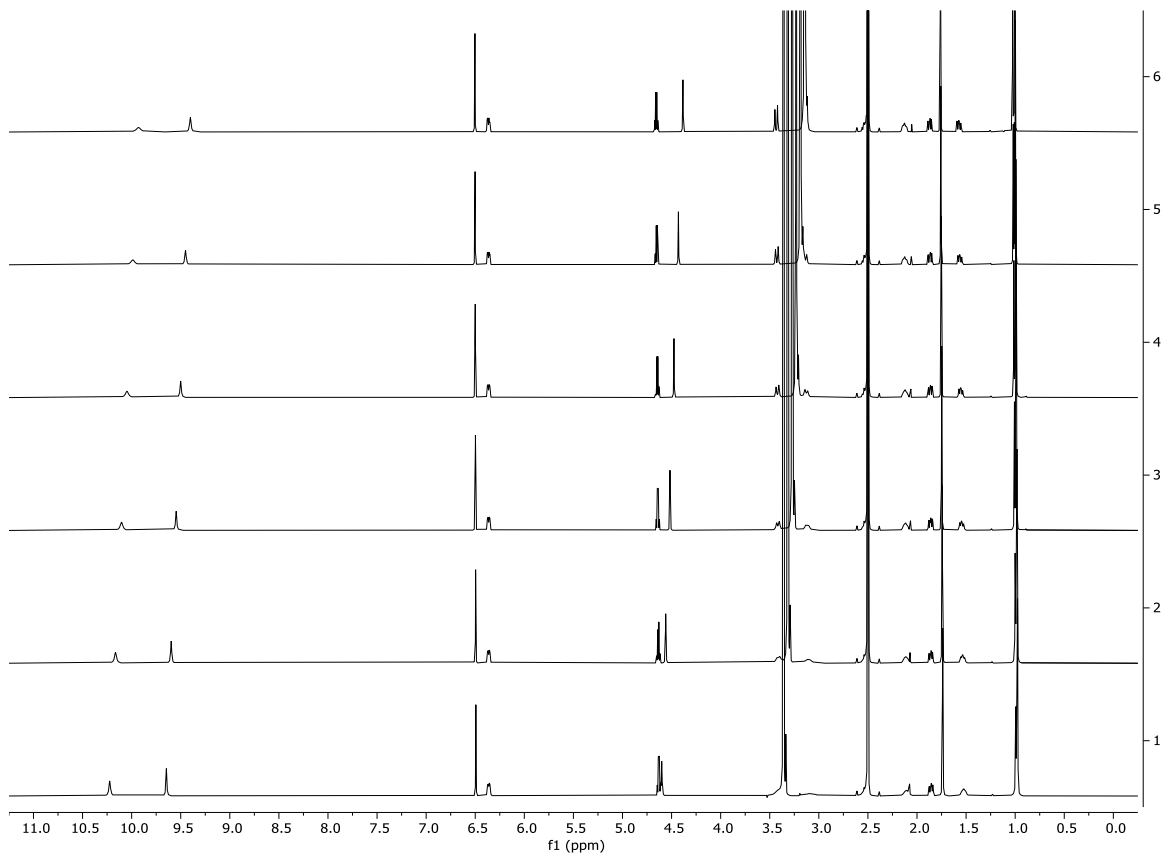


Abbildung 7.420: $^1\text{H-NMR}$ Temperaturreihe (DMSO-d_6 , 600 MHz, 296 K) von (\pm) -(*threo*)-Oxacyclododecindion (**20b**) innerhalb von 293 K bis 343 K (aufsteigende Reihenfolge von unten nach oben in 10 K).

7.4 NMR-Spektren und Auswertung der *E/Z*-Isomerisierung

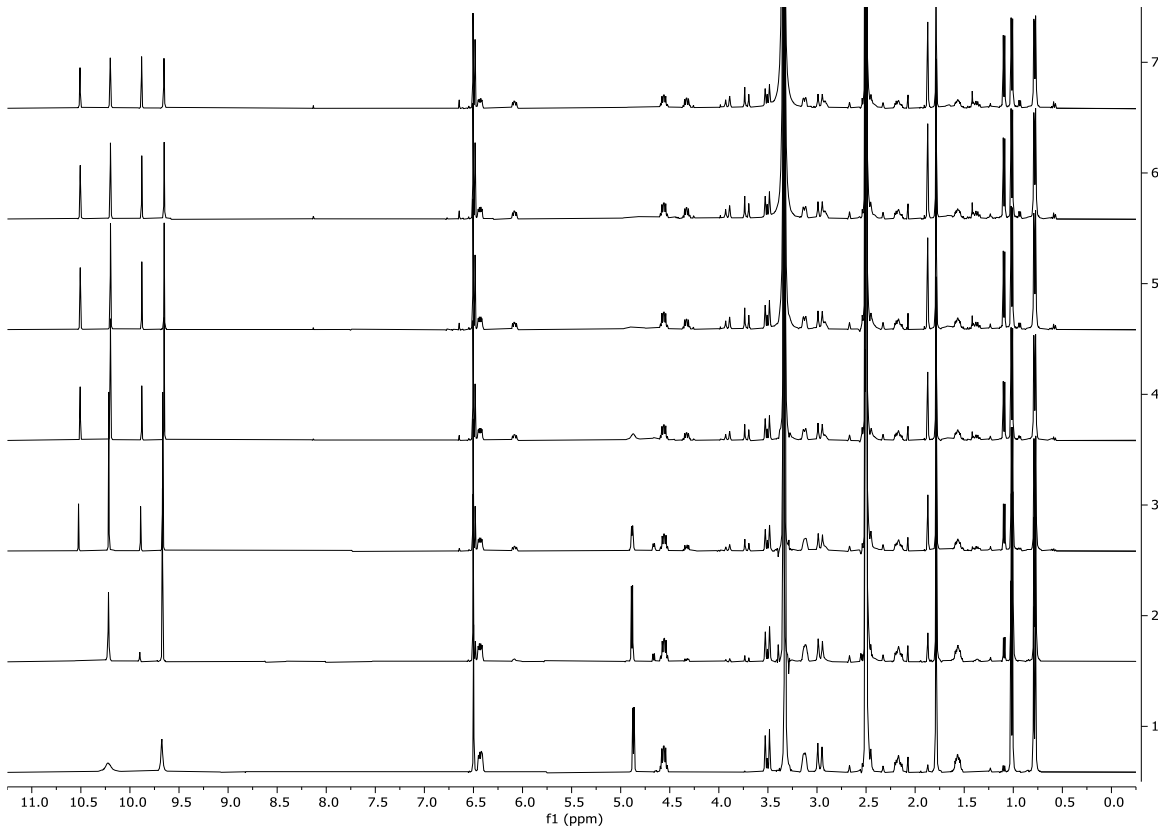


Abbildung 7.421: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, 296 K) von (13*R*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**67** und **246**) innerhalb eines Zeitraums von 0 d bis 42 d.

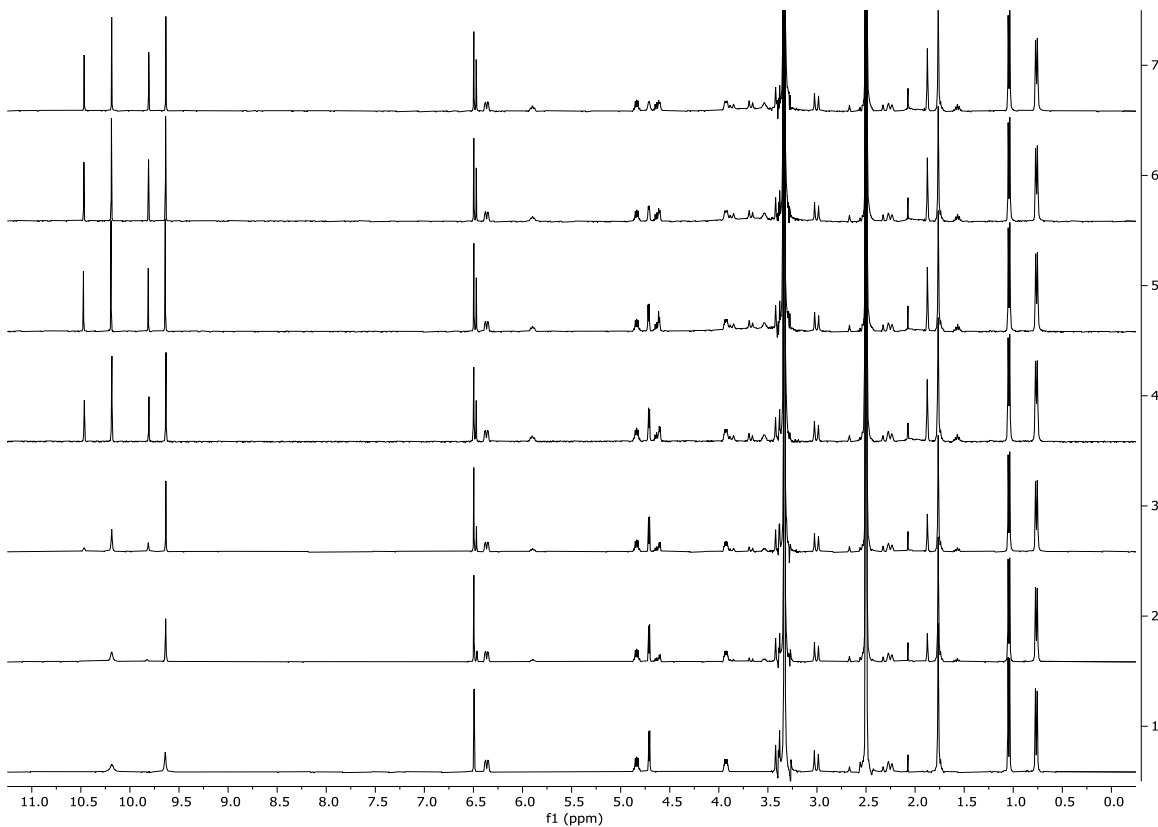


Abbildung 7.422: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, 296 K) von (13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189** und **247**) innerhalb eines Zeitraums von 0 d bis 42 d.

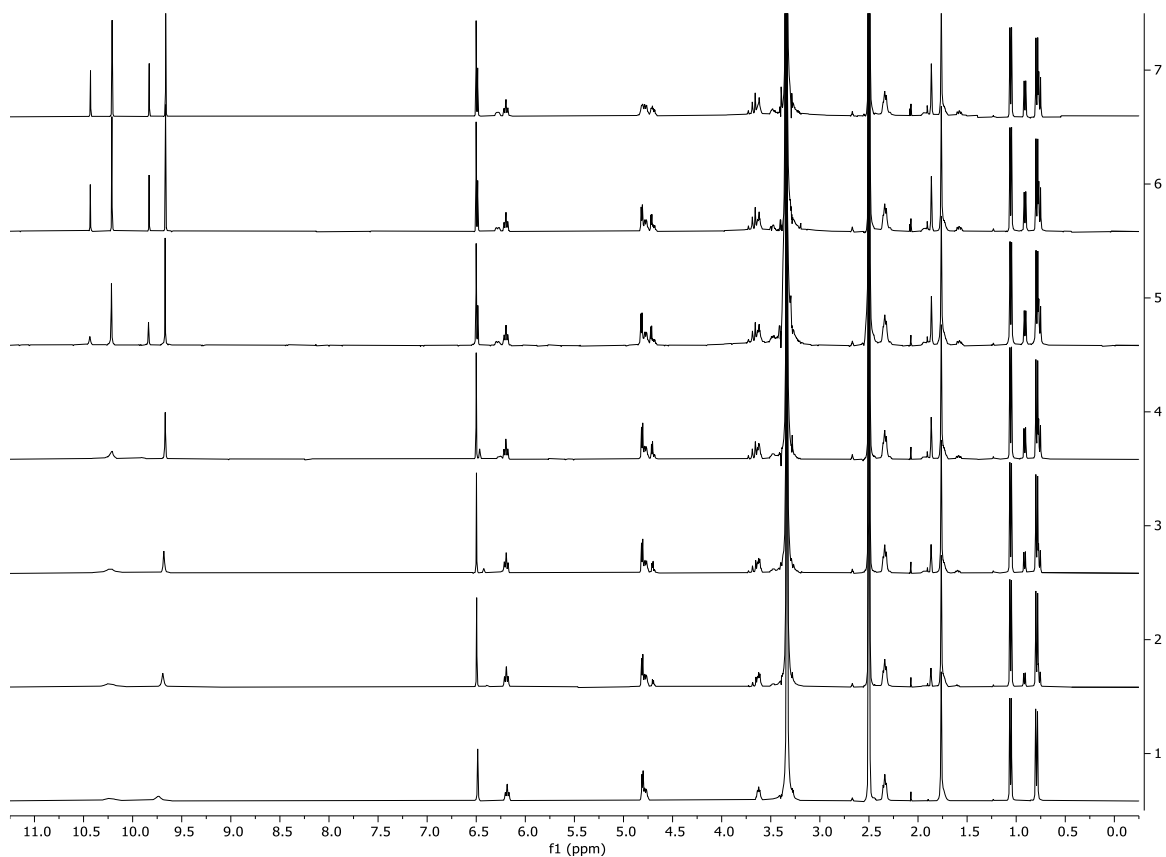


Abbildung 7.423: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, 296 K) von (13*R*,14*S*,15*S*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**235** und **235'**) innerhalb eines Zeitraums von 0 d bis 42 d.

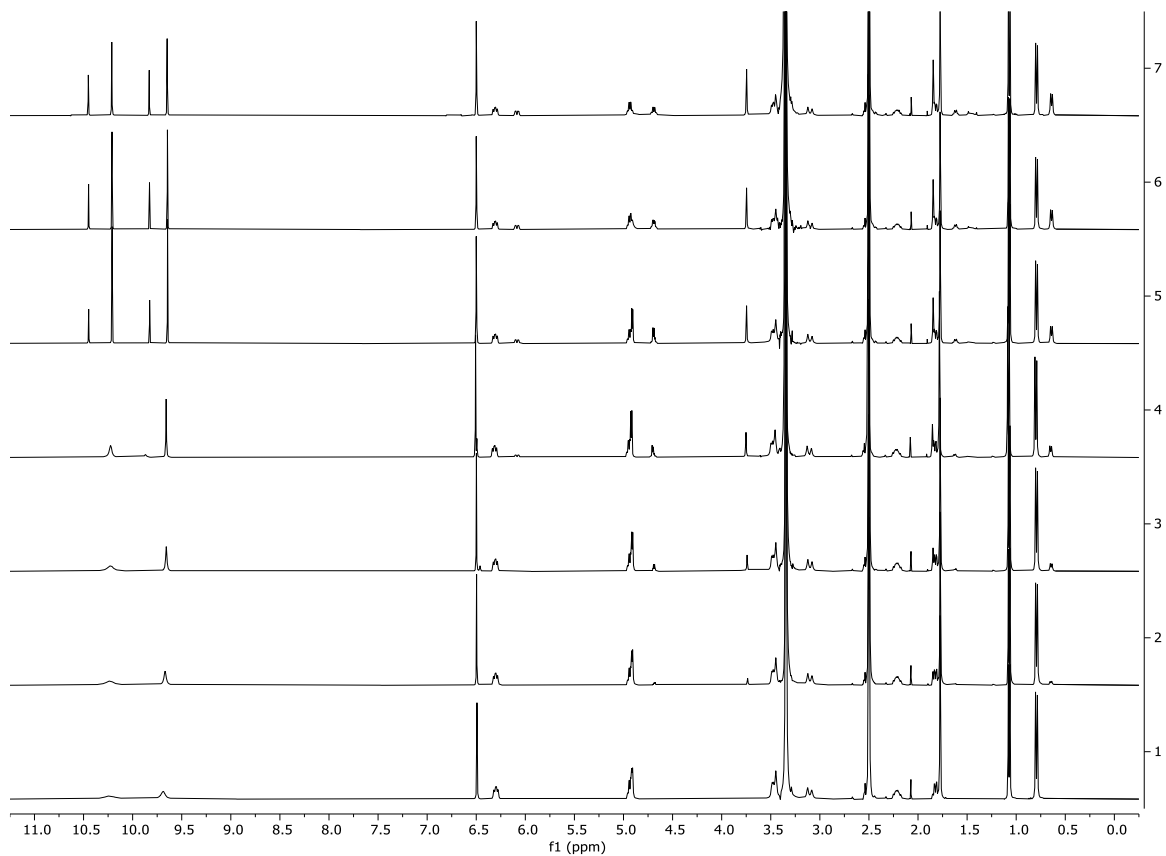


Abbildung 7.424: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, 296 K) von (13*S*,14*S*,15*S*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**242** und **242'**) innerhalb eines Zeitraums von 0 d bis 42 d.

In der folgenden Tabelle sind die Daten aus den resultierenden $^1\text{H-NMR}$ Spektren zusammenfassend dargestellt. Dabei wurde das Verhältnis zwischen *E*- und *Z*-Isomer unter Zuhilfenahme der Integration der jeweiligen Signale ermittelt. Hierfür eigneten sich insbesondere die Signale folgender Protonen: CH-11 , $\text{CH}_3\text{-14}$ oder $\text{CH}_3\text{-15}$. Die in DMSO-d_6 gelösten Proben wurden unter Standardbedingungen (17–25 °C, 1 atm) in NMR-Röhrchen (Boro400-5-7) der Firma *Deutero* auf der Laborwerkbank gelagert und waren keiner übermäßigen Lichtexposition ausgesetzt.

Tabelle 7.3: Tabelle der kinetischen Daten der *E/Z*-Isomerisierung ausgehend von den vier *E*-Diastereomeren (**67**, **189**, **235**, **242**) und den beiden *erythro*-(*Z*)-Diastereomeren (**245**, **246**), über einen Zeitraum von 42 d. Die Daten stellen die prozentuale Angabe der *Z*-Isomere in % dar.

Day (d)	(13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>R</i> , <i>E</i>)- 67 (%)	(13 <i>S</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>R</i> , <i>E</i>)- 189 (%)	(13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>S</i> , <i>E</i>)- 235 (%)	(13 <i>S</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>S</i> , <i>E</i>)- 242 (%)	(13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>R</i> , <i>Z</i>)- 242 (%)	(13 <i>S</i> ,14 <i>S</i> ,15 <i>R</i> , <i>Z</i>)- 247 (%)
0	0	0	0	0	100	100
7	11	18	14	7	86	85
14	19	26	19	11	73	67
21	26	35	25	16	60	45
28	37	35	29	26	53	42
35	41	33	32	31	51	39
42	44	35	32	33	50	37

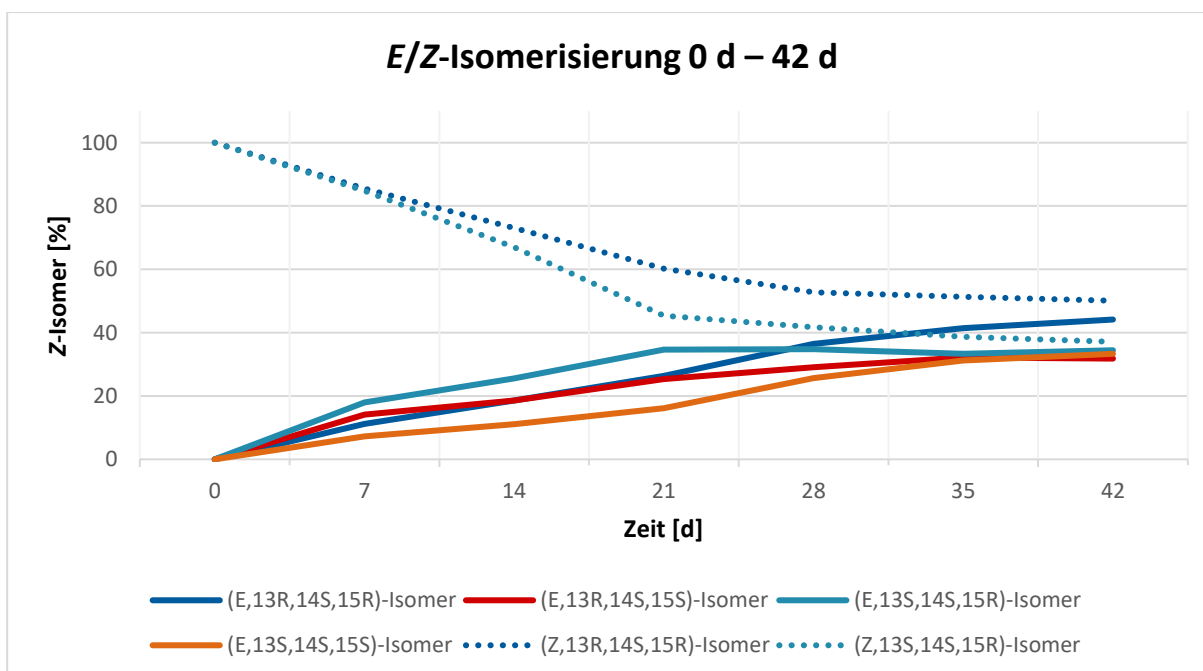


Abbildung 7.425: Kinetische Darstellung der *E/Z*-Isomerisierung aller vier *E*-Diastereomere (**67**, **189**, **235**, **242**, durchgezogene Linie) und den beiden *erythro*-(*Z*)-Diastereomeren (**246**, **247**, gestrichelte Linie), über einen Zeitraum von 42 d. Die prozentuale Angabe der *Z*-Isomere basiert auf der $^1\text{H-NMR}$ -Integration.

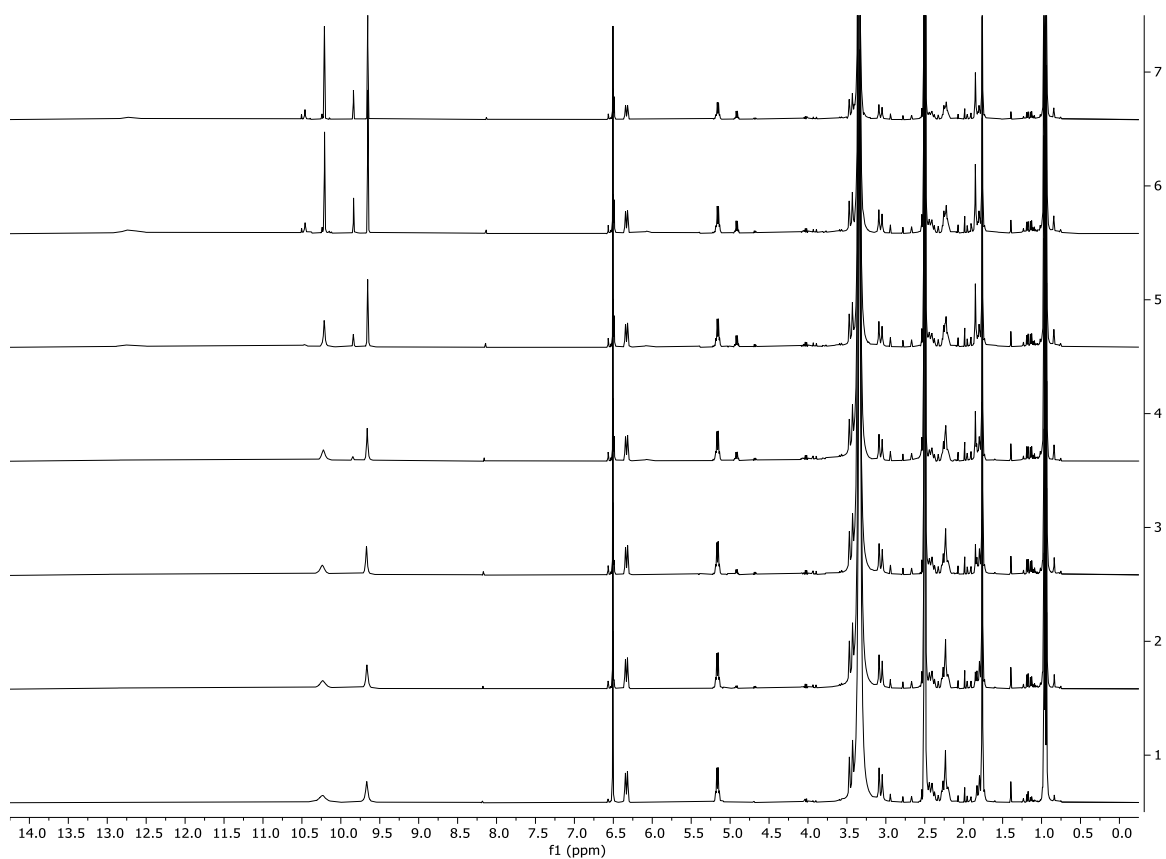


Abbildung 7.426: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, 296 K) von (±)-(*erythro*)-14-Methansäure-14-deoxyoxacyclododecindion (**312a** und **312a'**) innerhalb eines Zeitraums von 0 d bis 42 d.

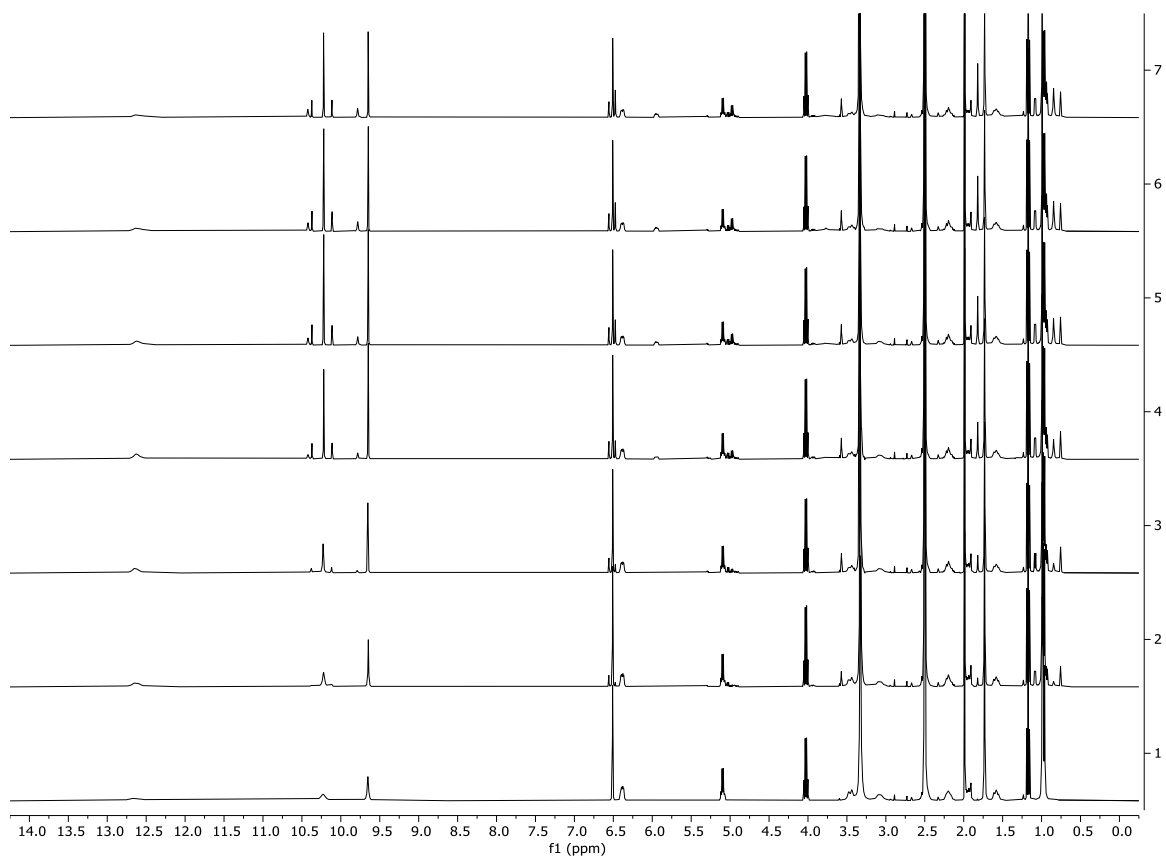


Abbildung 7.427: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, 296 K) (±)-(*threo*)-14-Methansäure-14-deoxyoxacyclododecindion (**312b** und **312b'**) innerhalb eines Zeitraums von 0 d bis 42 d.

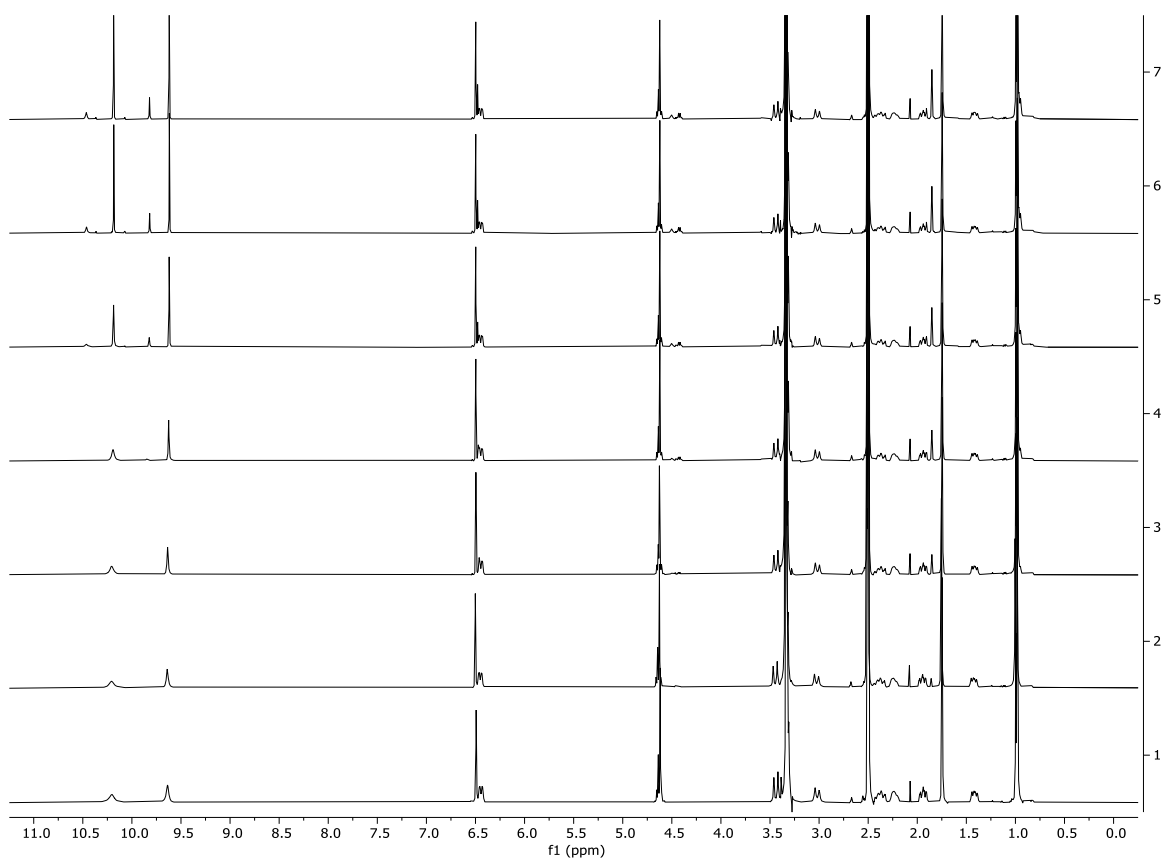


Abbildung 7.428: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, 296 K) von (±)-(erythro)-Oxacyclododecindion (**20a** und **20a'**) innerhalb eines Zeitraums von 0 d bis 42 d.

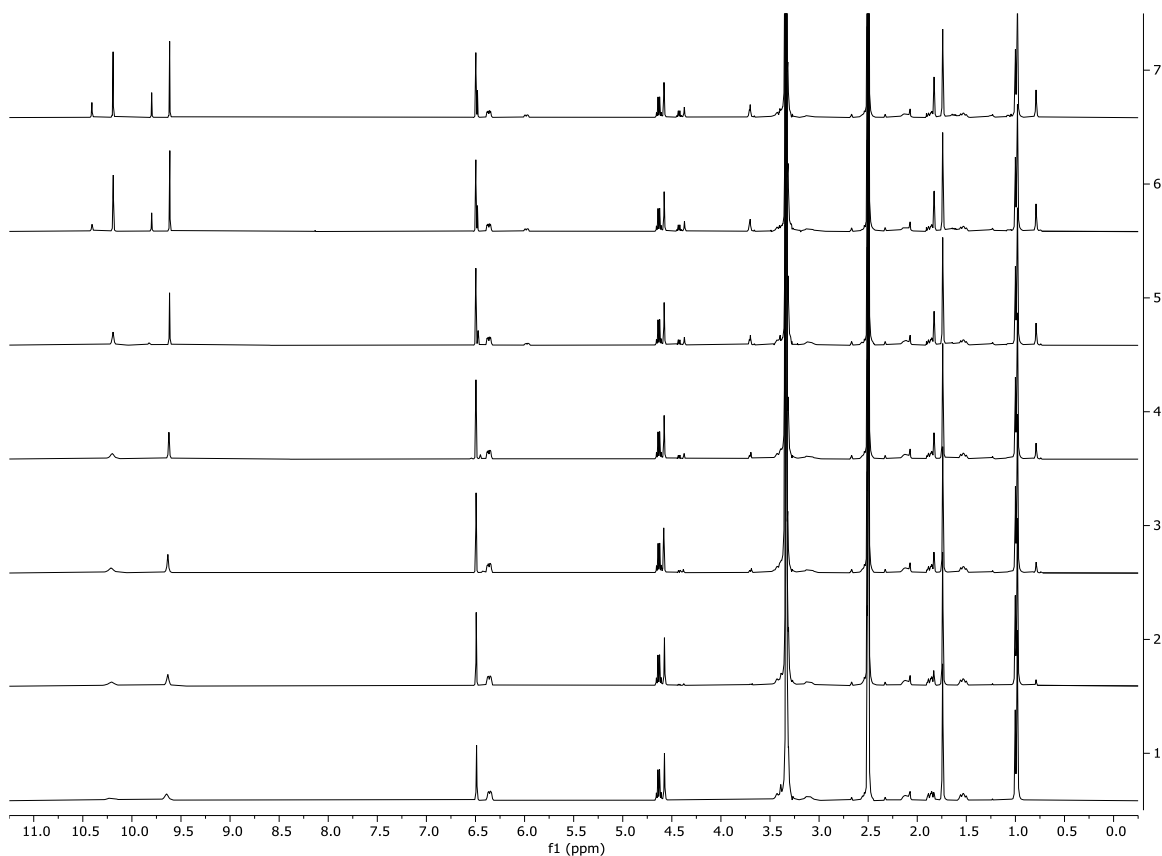


Abbildung 7.429: ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, 296 K) von (±)-(threo)-Oxacyclododecindion (**20b** und **20b'**) innerhalb eines Zeitraums von 0 d bis 42 d.

In der folgenden Tabelle sind die Daten aus den resultierenden $^1\text{H-NMR}$ Spektren zusammenfassend dargestellt. Dabei wurde das Verhältnis zwischen *E*- und *Z*-Isomer unter Zuhilfenahme der Integration der jeweiligen Signale ermittelt. Hierfür eigneten sich insbesondere die Signale folgender Protonen: *CH*-11 oder *CH*-15. Die in DMSO-d_6 gelösten Proben wurden unter Standardbedingungen (17–25 °C, 1 atm) in NMR-Röhrchen (Boro400-5-7) der Firma *Deutero* auf der Laborwerkbank gelagert und waren keiner übermäßigen Lichtexposition ausgesetzt.

Tabelle 7.4: Tabelle der kinetischen Daten der *E/Z*-Isomerisierung ausgehend von den vier Makrolactonen (**311a**, **311b**, **20a**, **20b**), über einen Zeitraum von 42 d. Die Daten stellen die prozentuale Angabe der *Z*-Isomere in % dar.

Day (d)	(±)-(<i>erythro</i>)-14-Carboxy 312a (%)	(±)-(<i>threo</i>)-14-Carboxy 312b (%)	(±)-Oxa 20a (%)	(±)- <i>epi</i> -Oxa 20b (%)
0	0	0	0	0
7	8	3	6	7
14	11	9	12	11
21	19	19	18	16
28	23	26	21	22
35	25	30	25	26
42	26	32	27	30

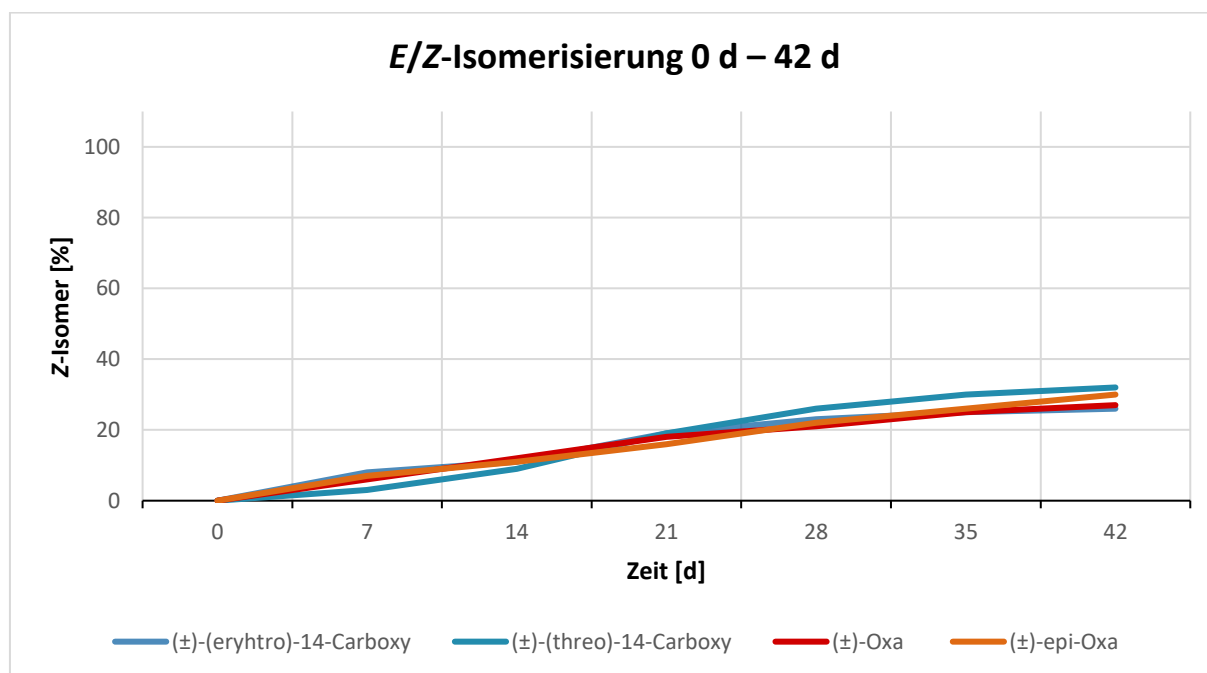


Abbildung 7.430: Kinetische Darstellung der *E/Z*-Isomerisierung der Makrolactone (**312a**, **312b**, **20a**, **20b**, durchgezogene Linie), über einen Zeitraum von 42 d. Die prozentuale Angabe der *Z*-Isomere basiert auf der $^1\text{H-NMR}$ -Integration.

7.5 UV-Vis Spektren der Makrolactone

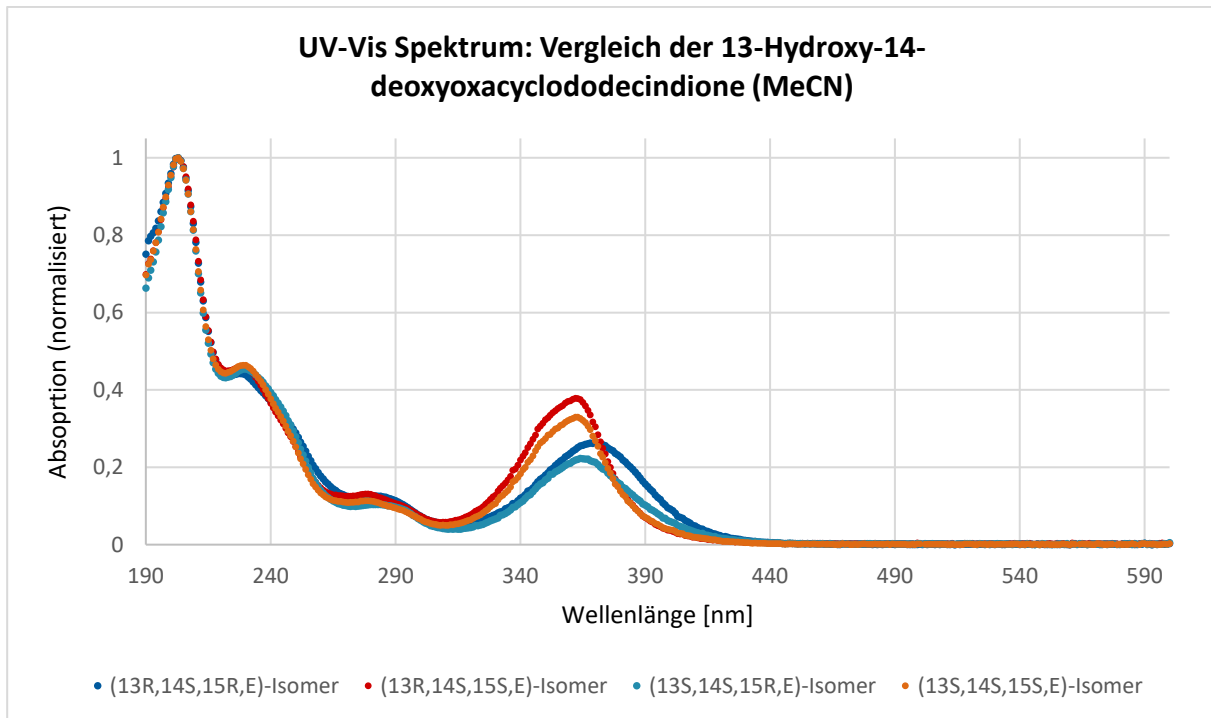


Abbildung 7.431: UV-Vis Spektren der vier *E*-Stereoisomere des 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododec-1-one (**67**, **235**, **189**, **242**) in MeCN im Bereich von 190–600 nm.

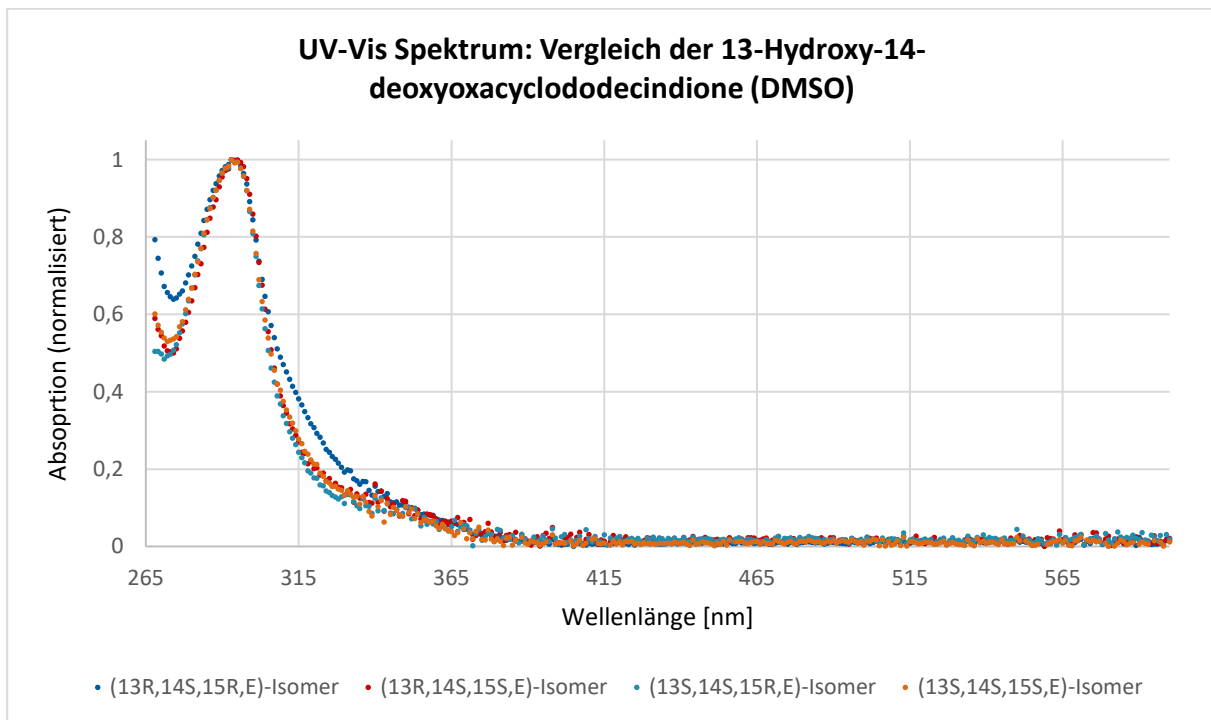


Abbildung 7.432: UV-Vis Spektren der vier *E*-Stereoisomere des 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododec-1-one (**67**, **235**, **189**, **242**) in DMSO im Bereich von 268–600 nm.

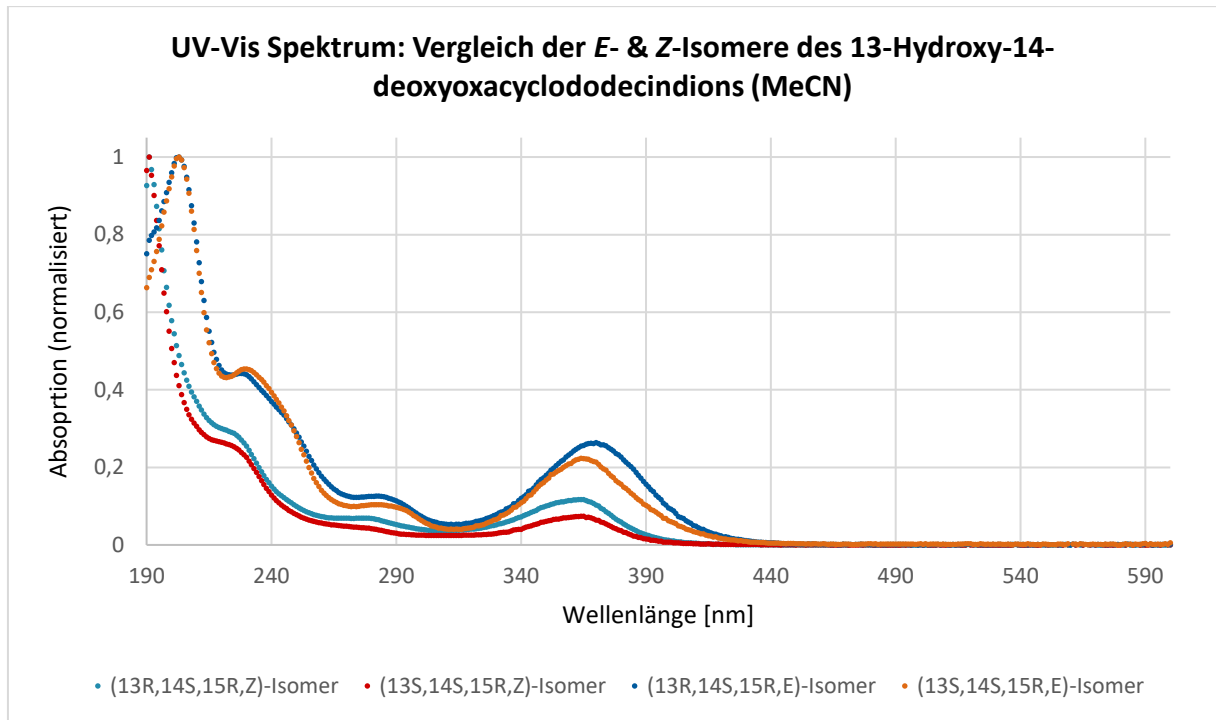


Abbildung 7.433: UV-Vis Spektren der *erythro*-Diastereomere des 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindions (**246**, **247**, **67**, **189**), wobei die Doppelbindung entweder eine *E*- oder *Z*-Konfiguration aufweist. Die Messungen erfolgten in einem Spektralbereich von 190–600 nm.

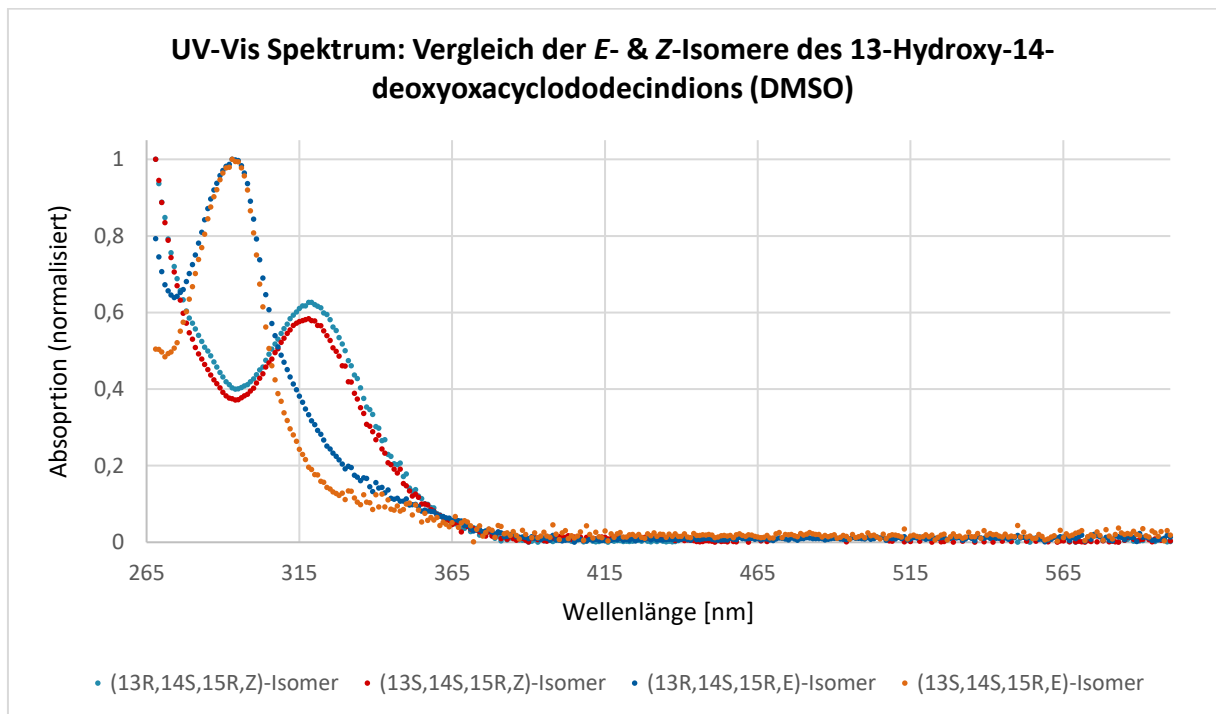


Abbildung 7.434: UV-Vis Spektren der *erythro*-Diastereomere des 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindions (**246**, **247**, **67**, **189**), wobei die Doppelbindung entweder eine *E*- oder *Z*-Konfiguration aufweist. Die Messungen erfolgten in einem Spektralbereich von 268–600 nm.

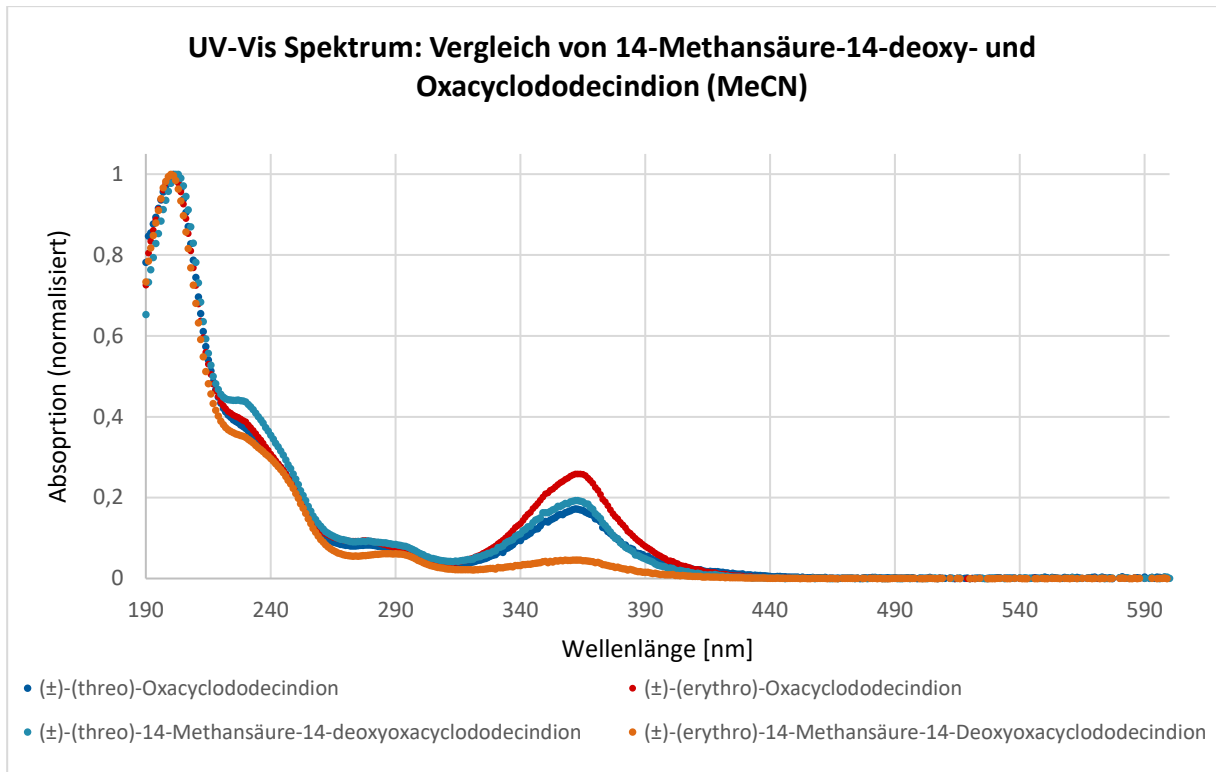


Abbildung 7.435: UV-Vis Spektren der vier Makrolactone (**312a**, **312b**, **20a**, **20b**) in MeCN im Bereich von 190–600 nm.

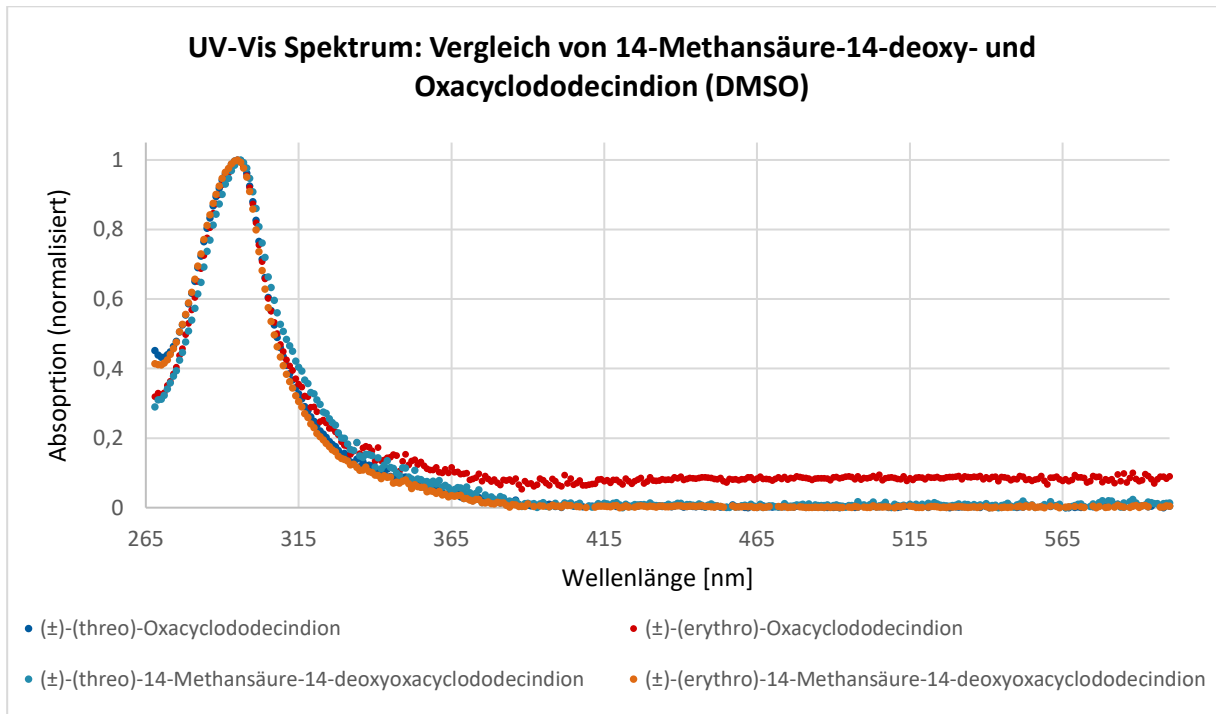


Abbildung 7.436: UV-Vis Spektren der vier Makrolactone (**312a**, **312b**, **20a**, **20b**) in MeCN im Bereich von 268–600 nm.

7.6 Daten zur röntgenkristallographischen Analyse

Im Verlauf dieser Arbeit konnten vier Schlüsselverbindungen zweifelsfrei mit Hilfe der Kristallstrukturanalyse bestätigt werden. Die jeweils erhaltene Struktur im Festkörper wurde in die Datenbank des *Cambridge Crystallographic Data Centre* eingetragen und ist dort über die zugewiesene CCDC-Nummer frei zugänglich (<https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>, Stand 03.02.2024 – 10:41).

Die vorgeschlagene Struktur **67** des Naturstoffs 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion und dessen absolute Konfiguration konnte durch die Kristallstrukturanalyse zweifelsfrei bestätigt werden. Dafür wurde die Substanz (ca. 3 mg) in 60 µL EtOAc/MeOH (1:1 + 1% H₂O) gelöst und über eine mit Watte gefüllte Glaspipette in einen Mikroeinsatz (0.1 mL Volumen, N 8) der Firma *Macherey-Nagel* filtriert. Der Mikroeinsatz wurde in eine 1.5 mL Gewindeflasche (N 9) der Firma *Macherey-Nagel* platziert, welche wiederum offen in ein mit Petrolether gefülltes Schnappdeckelglas (5 mL, Füllstand ca. 80% bei geschlossenem Schnappdeckelglas) gestellt wurde. Die Diffusion des Anti-Lösungsmittels in die Lösung der Substanz führte innerhalb von ca. 1.5 d zur Bildung messbarer Kristalle. In der folgenden Tabelle 7.5 sind notwendige kristallographische Parameter und die CCDC-Nummer gegeben.

Die überarbeitete Struktur **189** des Naturstoffs 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion und dessen absolute Konfiguration konnte durch die Kristallstrukturanalyse zweifelsfrei bestätigt werden. Es wurde der zuvor beschriebenen Vorbereitung gefolgt. Die Substanz (ca. 3 mg) wurde in 60 µL EtOAc/MeCN (6:4 + 1% H₂O) gelöst und als Anti-Lösungsmittel wurden *n*-Hexan oder Diethylether genutzt. Nach ca. 1.5 d konnten messbare Kristalle erhalten werden. In der folgenden Tabelle 7.6 sind notwendige kristallographische Parameter und die CCDC-Nummer des enantiomerenreinen Naturstoffs gegeben. Tabelle 7.7 beinhaltet notwendige kristallographische Parameter des racemischen Naturstoffs.

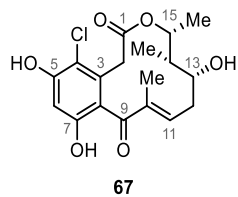
Das (*threo*)-Derivat **242** des Naturstoffs 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion und dessen absolute Konfiguration konnte durch die Kristallstrukturanalyse zweifelsfrei bestätigt werden. Es wurde der zuvor beschriebenen Vorbereitung gefolgt. Die Substanz (ca. 2 mg) wurde in 60 µL EtOAc/MeCN (6:4 + 1% H₂O) gelöst und als Anti-Lösungsmittel wurde *n*-Hexan genutzt. Nach ca. 2 d konnten messbare Kristalle erhalten werden. In der folgenden Tabelle 7.8 sind notwendige kristallographische Parameter und die CCDC-Nummer gegeben.

Die Struktur des racemischen *epi*-Oxacyclododecindions (**20b**) und dessen relative Konfiguration konnte durch die Kristallstrukturanalyse zweifelsfrei bestätigt werden. Es wurde der zuvor beschriebenen Vorbereitung gefolgt. Die Substanz (ca. 2 mg) wurde in 60 µL EtOAc/MeCN (6:4 + 1% H₂O) gelöst und als Anti-Lösungsmittel wurde *n*-Hexan genutzt. Nach ca. 1.5 d konnten messbare Kristalle erhalten werden. In der folgenden Tabelle 7.9 sind notwendige kristallographische Parameter und die CCDC-Nummer gegeben.

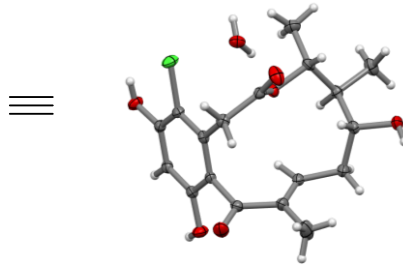
Die anschließende Durchführung und Auswertung der Kristallstrukturanalysen wurde von [REDACTED] durchgeführt.

Tabelle 7.5: Kristall- und Verfeinerungsdaten der Molekülstruktur (ORTEP, 50% Wahrscheinlichkeit) von (13*R*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**67**). Grau = Kohlenstoff, Weiß = Wasserstoff, Rot = Sauerstoff, Grün = Chlor.

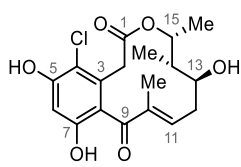
Kristall- und Verfeinerungsdaten



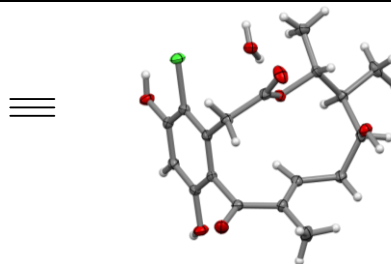
CCDC: 2209471



Substanzcode	Ksp124
Summenformel	C ₁₈ H ₂₃ ClO ₇
Molekülformel	C ₁₈ H ₂₁ ClO ₆ , H ₂ O
Formelgewicht	386.81
Temperatur	120(2) K
Wellenlänge, Strahlungsart	0.71073Å, MoKα
Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppenname, Nummer	P 2 ₁ 2 ₁ , (19)
Gitterkonstanten	a = 8.7011(3) Å; b = 11.0375(4) Å; c = 19.5633(6) Å α = 90°, β = 90°, γ = 90°
Volumen	1878.83(11) Å ³
Reflexanzahl und	27009
Messbereich für Gitterkonstante	2.78° ≤ θ ≤ 28.40°
Z	4
Dichte (berechnet)	1.367 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0.240 mm ⁻¹
Methode der Absorptionskorrektur	Integration
Max. und min. Transmission	0.9623 und 0.9259
F(000)	816
Kristallgröße, Form und Farbe	0.150 x 0.260 x 0.470 mm ³ , farblose Platte
Theta Bereich der Messung	2.782 bis 27.881°
Index Bereich	-11 ≤ h ≤ 11, -14 ≤ k ≤ 14, -25 ≤ l ≤ 25
Zahl der Reflexe:	
gemessen	13625
unabhängig	4497 [R _{int} = 0.0168]
beobachtet [I > 2σ(I)]	4361
Vollständigkeit bei θ _{max} = 25.2°	99.8 %
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²
Reflexe / Restraints / Parameter	4497 / 0 / 318
Fitgüte für F ₂	1.091
Abschließende R Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0263, wR2 = 0.0659
R Wert (alle Daten)	R1 = 0.0276, wR2 = 0.0675
Absoluter Strukturparameter	-0.02(2)
Maximum und Minimum der diff. Map	0.284 und -0.152 eÅ ⁻³
Bemerkung	alle Wasserstoffatome lokalisiert und isotrop verfeinert.

Tabelle 7.6: Kristall- und Verfeinerungsdaten der Molekülstruktur (ORTEP, 50% Wahrscheinlichkeit) von (13*S*,14*S*,15*R*)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**). Grau = Kohlenstoff, Weiß = Wasserstoff, Rot = Sauerstoff, Grün = Chlor.**Kristall- und Verfeinerungsdaten****189**

CCDC: 2310440



Substanzcode	Kspck029nHex
Summenformel	C ₁₈ H ₂₃ Cl ₁ O ₇
Molekülformel	C ₁₈ H ₂₁ Cl ₁ O ₆ , H ₂ O
Formelgewicht	386.81
Temperatur	120(2) K
Wellenlänge, Strahlungsart	0.71073Å, MoKα
Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppenname, Nummer	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ , (19)
Gitterkonstanten	a = 8.7242(4) Å; b = 11.4448(6) Å; c = 18.3251(9) Å α = 90°, β = 90°, γ = 90°
Volumen	1829.70(16) Å ³
Reflexanzahl und	13353
Messbereich für Gitterkonstante	2.59° ≤ 2θ ≤ 28.42°
Z	4
Dichte (berechnet)	1.404 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0.246 mm ⁻¹
Methode der Absorptionskorrektur	Integration
Max. und min. Transmission	0.9462 und 0.8653
F(000)	816
Kristallgröße, Form und Farbe	0.210 x 0.470 x 0.750 mm ³ , farbloser Block
Theta Bereich der Messung	2.848 bis 27.844°
Index Bereich	-10 ≤ h ≤ 11, -12 ≤ k ≤ 15, -24 ≤ l ≤ 21
Zahl der Reflexe:	
gemessen	7144
unabhängig	4336 [R _{int} = 0.0206]
beobachtet [I > 2σ(I)]	4211
Vollständigkeit bei θ _{max} = 25.2°	99.8 %
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²
Reflexe / Restraints / Parameter	4336 / 0 / 319
Fitgüte für F ²	1.045
Abschließende R Werte [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0287, wR2 = 0.0739
R Wert (alle Daten)	R1 = 0.0299, wR2 = 0.0751
Absoluter Strukturparameter	0.02(4)
Maximum und Minimum der diff. Map	0.319 und -0.166 eÅ ⁻³
Bemerkung	alle Wasserstoffatome lokalisiert und isotrop verfeinert.

Tabelle 7.7: Kristall- und Verfeinerungsdaten der Molekülstruktur (ORTEP, 20% Wahrscheinlichkeit) von (\pm)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**189**). Grau = Kohlenstoff, Weiß = Wasserstoff, Rot = Sauerstoff, Grün = Chlor.

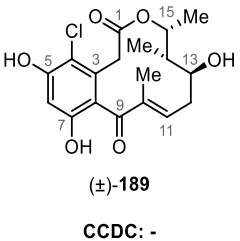
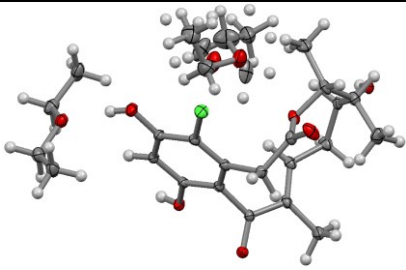
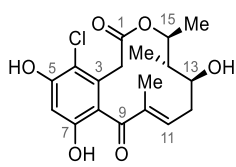
Kristall- und Verfeinerungsdaten	
 <p>(\pm)-189 CCDC: -</p>	
Substanzcode	ck029
Summenformel	C ₂₆ H ₄₁ Cl ₁ O ₈
Molekülformel	C ₁₈ H ₂₁ Cl ₁ O ₆ , 2(C ₄ H ₁₀ O ₁)
Formelgewicht	517.04
Temperatur	120(2) K
Wellenlänge, Strahlungsart	1.54186Å, CuK α
Diffraktometer	STOE STADIVARI
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppenname, Nummer	P b c a, (61) zentrosymmetrisch = Racemat
Gitterkonstanten	a = 14.6578(7) Å; b = 16.1675(7) Å; c = 23.4822(13) Å $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$
Volumen	5564.8(5) Å ³
Reflexanzahl und	52112
Messbereich für Gitterkonstante	3.32° $\leq \theta \leq$ 69.74°
Z	8
Dichte (berechnet)	1.234 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	1.587 mm ⁻¹
Methode der Absorptionskorrektur	Integration
Max. und min. Transmission	0.8577 und 0.4515
F(000)	2224
Kristallgröße, Form und Farbe	0.080 x 0.170 x 0.920 mm ³ , farblose Säule
Theta Bereich der Messung	3.765 bis 67.999°
Index Bereich	-17 $\leq h \leq$ 17, -19 $\leq k \leq$ 18, -27 $\leq l \leq$ 28
Zahl der Reflexe:	
gemessen	54298
unabhängig	5070 [R _{int} = 0.0640]
beobachtet [$I > 2\sigma(I)$]	3968
Vollständigkeit bei $\theta_{\max} = 25.2^\circ$	99.9 %
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²
Reflexe / Restraints / Parameter	5070 / 30 / 360
Fitgüte für F2	1.067
Abschließende R Werte [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0816, wR2 = 0.2153
R Wert (alle Daten)	R1 = 0.0945, wR2 = 0.2213
Maximum und Minimum der diff. Map	0.642 und -0.363 eÅ ⁻³
Bemerkung	Kristall enthält zwei Moleküle Ether, von denen eins fehlgeordnet ist. OH's lokalisiert und isotrop verfeinert.

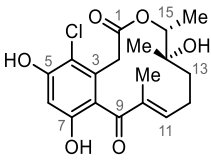
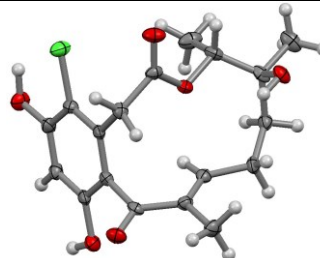
Tabelle 7.8: Kristall- und Verfeinerungsdaten der Molekülstruktur (ORTEP, 50% Wahrscheinlichkeit) von (13S,14S,15S)-13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion (**242**). Grau = Kohlenstoff, Weiß = Wasserstoff, Rot = Sauerstoff, Grün = Chlor.**Kristall- und Verfeinerungsdaten****242**

CCDC: 2310441



Substanzcode	Ksp304
Summenformel	$C_{18}H_{25}ClO_8$
Molekülformel	$C_{18}H_{21}ClO_6, 2(H_2O)$
Formelgewicht	404.83
Temperatur	120(2) K
Wellenlänge, Strahlungsart	0.71073Å, MoK α
Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppenname, Nummer	P 2 ₁ , (4)
Gitterkonstanten	a = 6.2634(4) Å; b = 17.9100(8) Å; c = 8.4948(5) Å $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 92.693(5)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$
Volumen	951.87(9) Å ³
Reflexanzahl und	13093
Messbereich für Gitterkonstante	2.40° $\leq \theta \leq$ 28.44°
Z	2
Dichte (berechnet)	1.412 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0.244 mm ⁻¹
Methode der Absorptionskorrektur	None
F(000)	428
Kristallgröße, Form und Farbe	0.260 x 0.310 x 0.510 mm ³ , farbloser Block
Theta Bereich der Messung	2.400 bis 27.894°
Index Bereich	-8 $\leq h \leq$ 6, -23 $\leq k \leq$ 23, -11 $\leq l \leq$ 11
Zahl der Reflexe:	
gemessen	6789
unabhängig	4523 [R _{int} = 0.0176]
beobachtet [$I > 2\sigma(I)$]	4391
Vollständigkeit bei $\theta_{max} = 25.2^\circ$	99.9 %
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²
Reflexe / Restraints / Parameter	4523 / 1 / 335
Fitgüte für F2	1.049
Abschließende R Werte [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0267, wR2 = 0.0676
R Wert (alle Daten)	R1 = 0.0281, wR2 = 0.0689
Absoluter Strukturparameter	0.02(3)
Maximum und Minimum der diff. Map	0.270 und -0.145 eÅ ⁻³

Tabelle 7.9: Kristall- und Verfeinerungsdaten der Molekülstruktur (ORTEP, 50% Wahrscheinlichkeit) von (\pm)-*epi*-Oxacyclododecindion (**20b**). Grau = Kohlenstoff, Weiß = Wasserstoff, Rot = Sauerstoff, Grün = Chlor.

Kristall- und Verfeinerungsdaten	
 (±)- 20b CCDC: 2326080	
Substanzcode	Kspvg018_a3+a4
Summenformel	C ₁₈ H ₂₁ ClO ₆
Molekülformel	C ₁₈ H ₂₁ ClO ₆
Formelgewicht	386.80
Temperatur	120(2) K
Wellenlänge, Strahlungsart	0.71073Å, MoKα
Diffraktometer	STOE IPDS 2T
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppenname, Nummer	P na ₂₁ , (33)
Gitterkonstanten	a = 10.3945(5) Å; b = 11.0781(6) Å; c = 14.8029(8) Å α = 90°, β = 90°, γ = 90°
Volumen	1704.57(15) Å ³
Reflexanzahl und	4864
Messbereich für Gitterkonstante	2.69° ≤ θ ≤ 28.53°
Z	4
Dichte (berechnet)	1.437 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0.257 mm ⁻¹
Methode der Absorptionskorrektur	Integration
Max. und min. Transmission	0.9877 und 0.9402
F(000)	776
Kristallgröße, Form und Farbe	0.050 x 0.050 x 0.410 mm ³ , farbloser Nadel
Theta Bereich der Messung	2.687 bis 28.1574°
Index Bereich	-13 ≤ h ≤ 12, -12 ≤ k ≤ 14, -16 ≤ l ≤ 19
Zahl der Reflexe:	
gemessen	6298
unabhängig	3850 [R _{int} = 0.0604]
beobachtet [I > 2σ(I)]	2885
Vollständigkeit bei θ _{max} = 25.2°	99.9 %
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²
Reflexe / Restraints / Parameter	38506 / 1 / 241
Fitgüte für F ₂	1.076
Abschließende R Werte [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0619, wR ₂ = 0.1129
R Wert (alle Daten)	R ₁ = 0.0995, wR ₂ = 0.1325
Absoluter Strukturparameter	0.13(11)
Maximum und Minimum der diff. Map	0.293 und -0.328 eÅ ⁻³

7.7 ECD- und VCD-Analyse und resultierende Ergebnisse

Zur weiteren Unterstützung der Strukturaufklärung des 2018 isolierten Naturstoffs 13-Hydroxy-14-deoxyoxacyclododecindion und zur Klärung der absoluten Konfiguration, erfolgten weitere computer- und quantenmechanisch-gestützte Betrachtungen mittels Zirkulardichroismus (ECD und VCD). Die Messungen der von *Kevin Seipp* hergestellten Verbindung **67**, die theoretischen Berechnungen und die Auswertungen erfolgten durch [REDACTED].

Die Konformationsanalyse der hier betrachteten vier Diastereomere erfolgte mit dem Programm *Spartan '10*^[423] auf einem MMFF-Level,^[424] wohingegen die DFT-Rechnungen mit dem Programm *Gaussian 16, Rev. C.01* durchgeführt wurden.^[425]

Jedes Konformer wurde mittels der semiempirischen Methode PM7 optimiert.^[426] Dubletten wurden entfernt und nur die Konformere innerhalb eines Bereichs von 4.5 kcal/mol um das jeweilige Diastereomer mit der niedrigsten Energie berücksichtigt. Durch eine Frequenzanalyse wurde jedes Konformer als lokales Minimum (Anzahl der imaginären Frequenzen = 0) bestätigt.

Für die Berechnung der theoretischen ECD-Spektren wurde die Struktur jedes Konformers mit einer Kombination aus dem B3LYP Modell,^[427–430] dem 6-31G(d) Basissatz^[431,432] und dem IEFPCM-Solvationmodell^[433] für MeOH optimiert. Die elektronischen Anregungen wurden mit einer Kombination aus CAM-B3LYP und 6-311+G(2d,p) berechnet. Zur Generierung vergleichbarer Ergebnisse wurden die *Boltzmann*-gewichteten gemittelten Spektren mit *SpecDis 1.71* und einer halben Bandbreite von 0.3 eV simuliert, wie es ursprünglich von *Shang* und *Lin et al.* veröffentlicht wurde.^[189]

Die Rotationsintensitäten für die Simulation der VCD-Spektren wurden mit einer Kombination aus B3LYP/6-311+g(2d,p) und dem IEFPCM-Solvationsmodell für MeCN nach einer Geometrieoptimierung auf demselben Level der Level berechnet. Die Software *SpecDis 1.71* wurde für die Erstellung von *Boltzmann*-gewichteten gemittelten Spektren verwendet, wobei die freien *Gibbs*-Energien aus den Ausgabedateien der einzelnen Konformer genutzt wurden. Im ersten Schritt wurde das simulierte IR-Spektrum an das experimentelle Spektrum angepasst, um die besten Werte für die numerische Verschiebung, die Linienverbreiterung und den Skalierungsfaktor zu ermitteln. Im zweiten Schritt wurden die *Boltzmann*-gewichteten VCD-Spektren mit den beobachteten Spektren verglichen. Dafür wurden die zuvor erhaltenen Parameter übertragen und die (enantiomeren) Ähnlichkeitsfaktoren für beide Spektren (IR und VCD) berechnet. Dadurch konnte eine Aussage darüber getroffen werden, welches Enantiomer der vier Diastereomer am besten mit dem experimentellen VCD-Spektrum (im Bereich von 1100–1500 cm⁻¹) übereinstimmt. Diese Vorgehensweise basiert auf einer von *Bringmann et al.* entwickelten Methode.^[315,434]

Die experimentellen und simulierten Spektren sind im Folgenden abgebildet.

Input Lines

ECD:

Ground State

#p opt=tight freq b3lyp 6-31g(d) scrf=(iefpcm,solvent=methanol)

Electronic Excitations

#p td=(nstates=100) cam-b3lyp 6-311+g(2d,p) scrf=(iefpcm,solvent=methanol)

VCD:

Ground State

#p opt=tight freq b3lyp 6-311+g(2d,p) scrf=(iefpcm,solvent=acetonitrile)

Rotational strengths

#p freq=vcd b3lyp 6-311+g(2d,p) scrf=(iefpcm,solvent=acetonitrile)

ECD-Ergebnisse

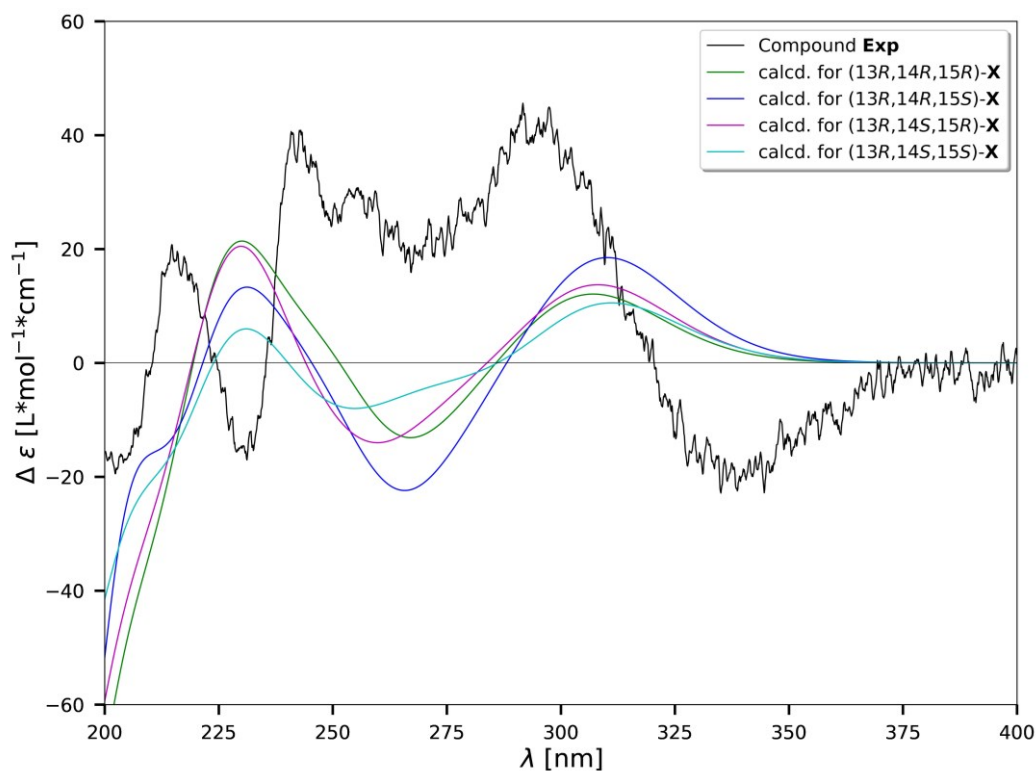
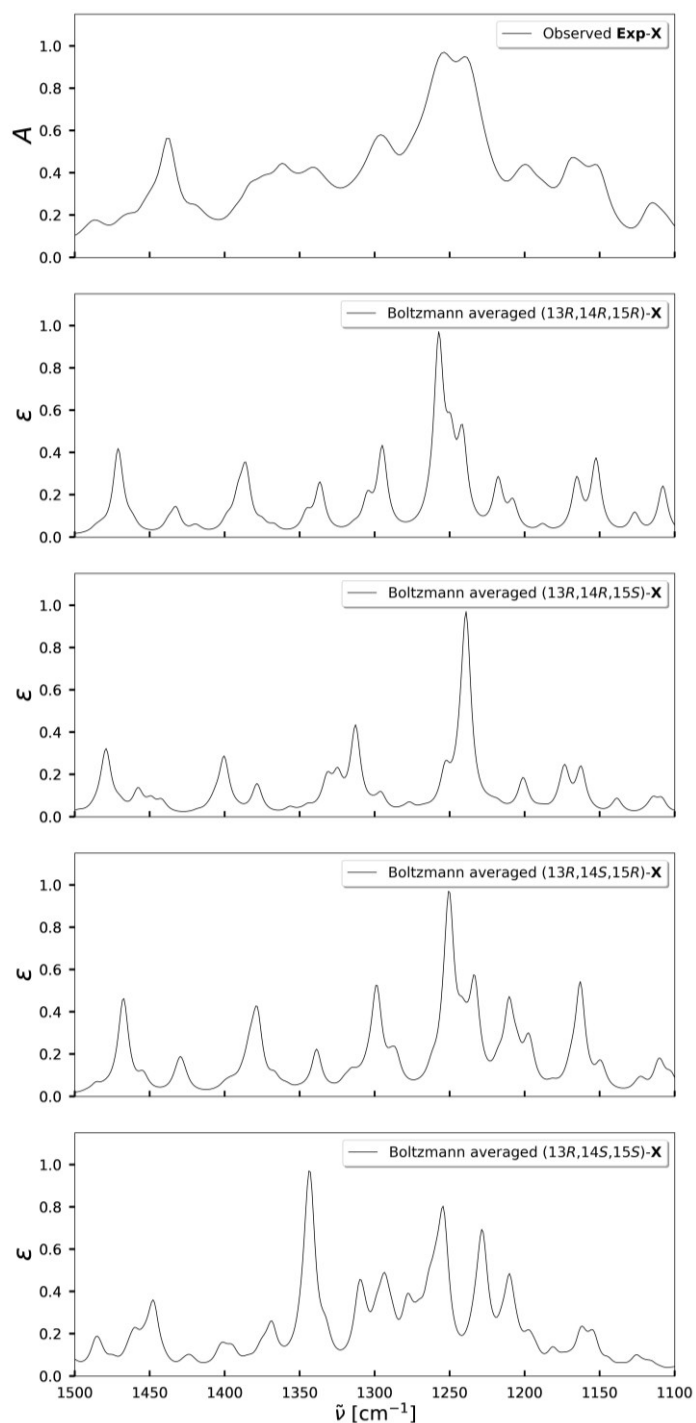


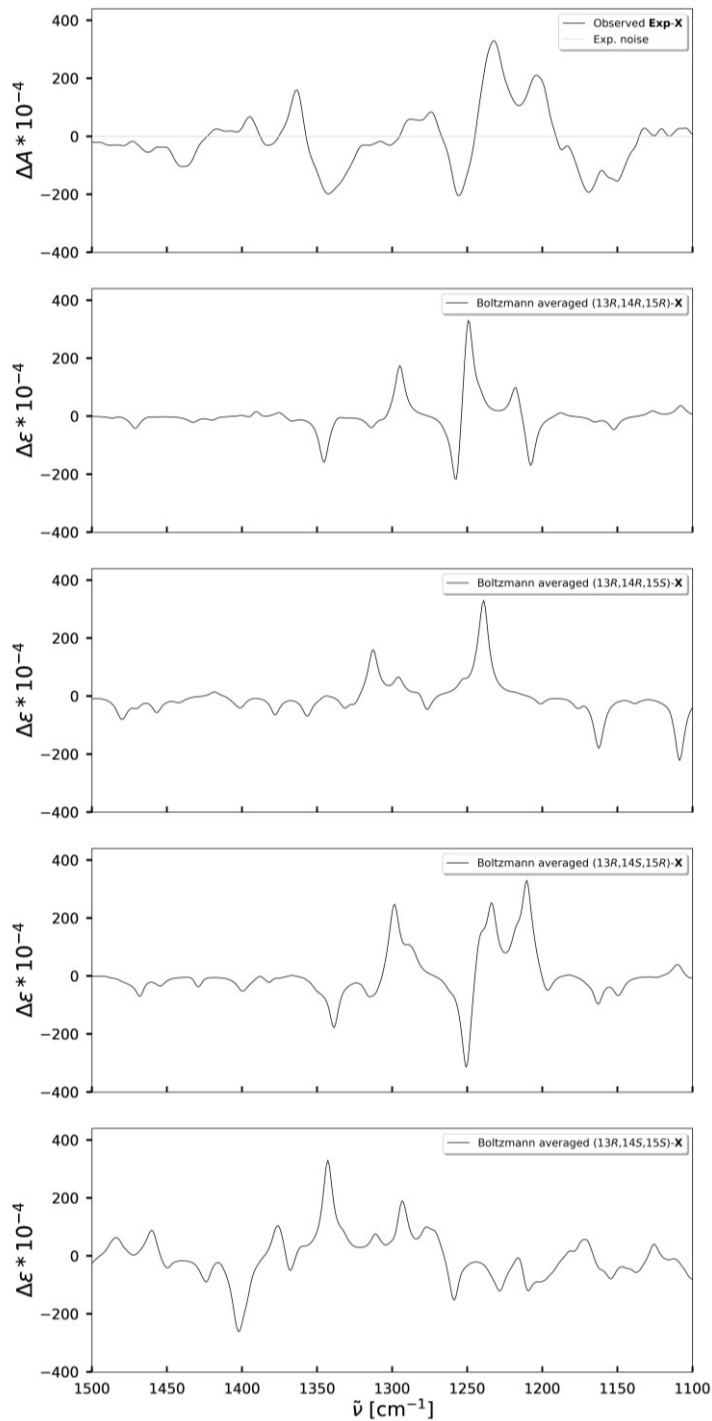
Abbildung 7.437: Experimentelles ECD-Spektrum der Verbindung **67** (schwarz) in MeOH und die *Boltzmann*-gemittelten simulierten Spektren aller vier Diastereomere (**67**, **189**, **235**, **242**).

IR- und VCD-Ergebnisse



	(13R,14R,15R)- Isomere (-)- 242	(13R,14R,15S)- Isomere (-)- 189	(13R,14S,15R)- Isomere 67	(13R,14S,15S)- Isomere 235
Ähnlichkeits- faktor <i>S</i>	77%	75%	87%	88%

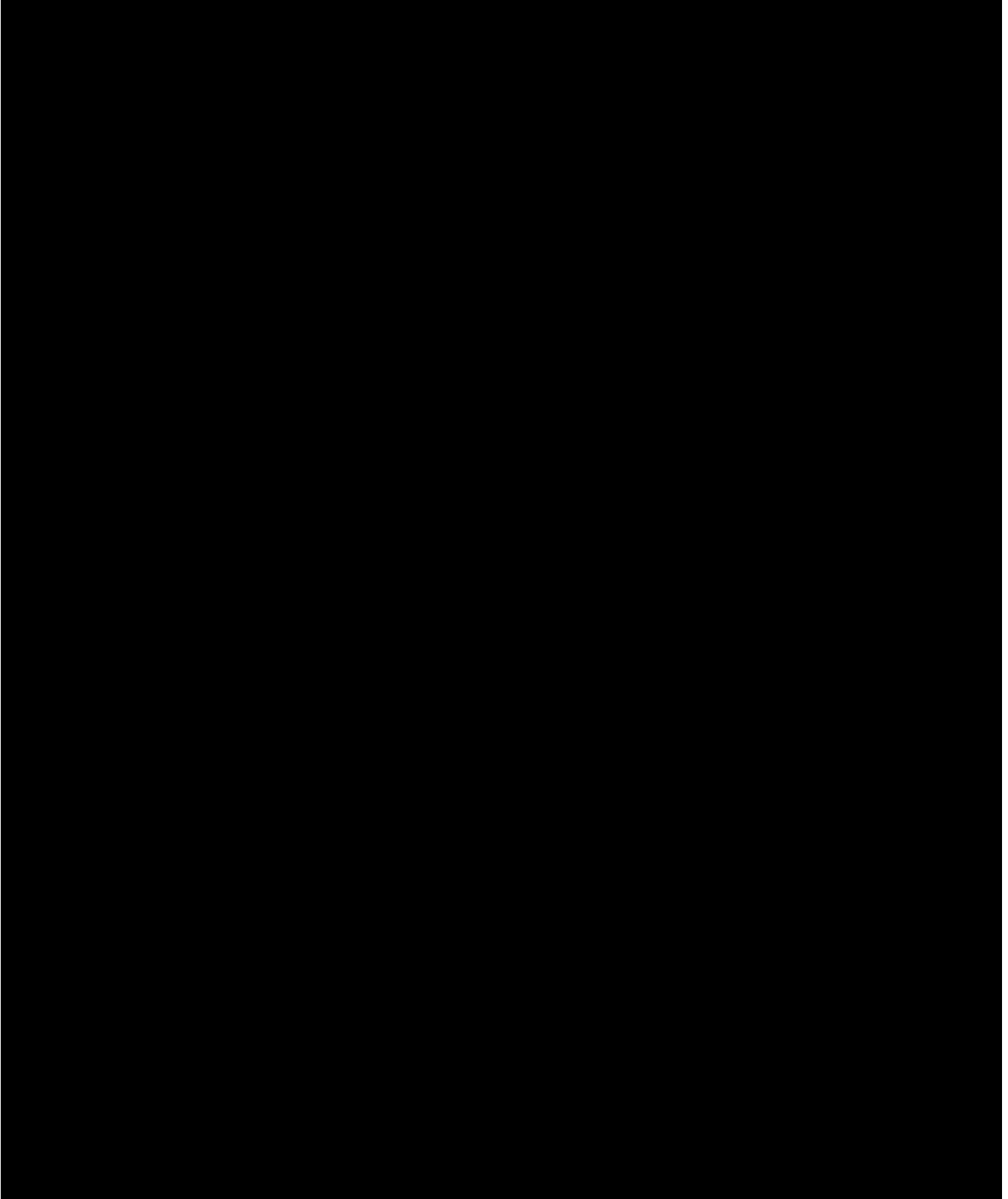
Abbildung 7.438: Vergleich des experimentellen IR-Spektrums der Verbindung **67** (1. Spektrum) mit den simulierten Spektren der möglichen Diastereomere (**67**, **189**, **235**, **242**) und den berechneten Ähnlichkeitsfaktoren.

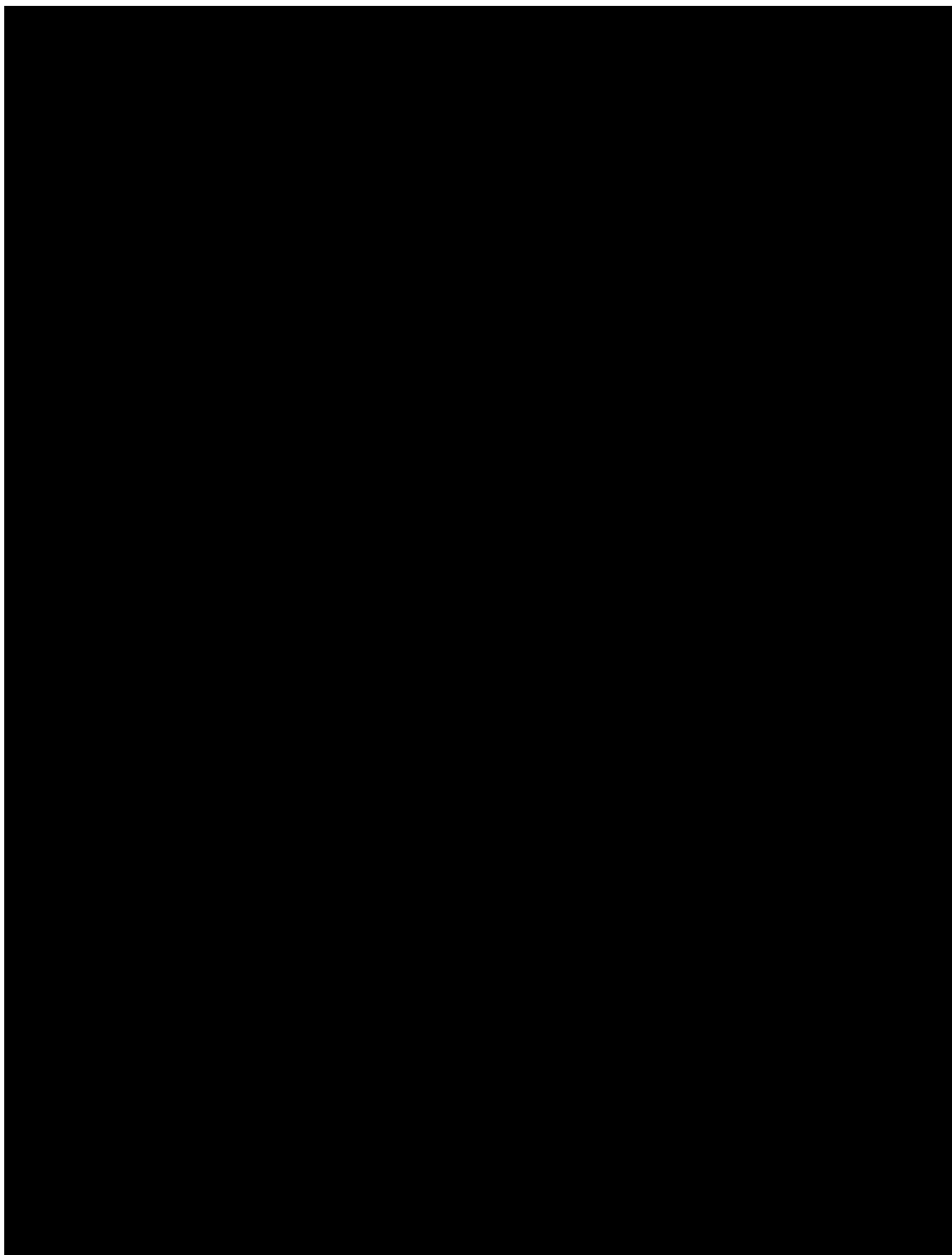


	(13R,14R,15R)- Isomere (-)- 242	(13R,14R,15S)- Isomere (-)- 189	(13R,14S,15R)- Isomere 67	(13R,14S,15S)- Isomere 235
Ähnlichkeits- faktor <i>S</i>	29%	15%	73%	19%
enantiomerer Ähnlichkeits- faktor <i>S</i>	20%	31%	2%	50%

Abbildung 7.439: Vergleich des experimentellen VCD-Spektrums der Verbindung **67** (1. Spektrum) mit den simulierten Spektren der möglichen Diastereomere (**67**, **189**, **235**, **242**) und den berechneten (enantiomeren) Ähnlichkeitsfaktoren.

7.8 Lebenslauf





7.9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich besonders bei [REDACTED] für die Gelegenheit bedanken, Teil seines Arbeitskreises zu sein. Die Möglichkeit vielfältige und anspruchsvolle Forschungsthemen zu bearbeiten sowie die zahlreichen Diskussionen und Anregungen haben maßgeblich zu meiner wissenschaftlichen Entwicklung beigetragen und den Verlauf dieser Forschungsarbeit positiv beeinflusst. Besonders schätze ich das entgegengebrachte Vertrauen, das es mir ermöglicht hat, Projekte eigenständig und mit einem hohen Grad an Eigenverantwortung durchzuführen. Darüber hinaus möchte ich mich für die Laborausstattung auf höchstem Niveau bedanken, ohne die eine Bearbeitung der Themenstellung in dieser Tiefe und innerhalb dieses Zeitraums nicht möglich gewesen wäre.

Bei [REDACTED] möchte ich mich für die Bereitschaft zur Begutachtung der hier vorliegenden Arbeit sowie den zahlreichen Anregungen und Diskussionen im Rahmen des „Mittwochseminars“ bedanken. [REDACTED] möchte für die Bereitschaft danken, den Prüfungsvorsitz in der mündlichen Prüfung zu übernehmen.

Mein Dank gilt den Mitarbeitenden der zentralen Analytik Chemie des Departments (NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie, Kristallstrukturanalyse) sowie des zentralen Chemikalienlagers. Die stets angenehme Zusammenarbeit und ihre Bereitschaft selbst für herausfordernde Aufgaben die optimale Lösung zu finden waren sehr wertvoll für den Verlauf dieser Arbeit.

Auch meinen Kooperationspartnern [REDACTED] und [REDACTED] der Rheinland-Pfälzischen Technischen Universität Kaiserslautern-Landau danke ich für die vielen Diskussionen und Einblicke rund um die biologische Evaluierung der Oxacyclododecindione sowie die angenehme Arbeitsatmosphäre.

[REDACTED] danke ich für jegliche Unterstützung in administrativen Angelegenheiten und der Hilfsbereitschaft bei aufgetretenen Problemen außerhalb des Labors.

Meinen Bachelorstudenten [REDACTED] und [REDACTED], meinen Forschungsmodulanten [REDACTED] und [REDACTED], meiner Austauschstudentin [REDACTED] sowie meinem Auszubildenden [REDACTED] danke ich für die gewissenhafte und sorgfältige Mitarbeit an unterschiedlichen Teilprojekten, aus denen hervorragende Arbeiten entstanden sind. In diesem Zusammenhang sind ebenfalls [REDACTED] und [REDACTED] zu nennen, denen ich für ihre Unterstützung bei der Synthesearbeit herzlich danke.

Aufrichtig möchte ich mich bei allen ehemaligen sowie aktuellen Arbeitskollegen für die ausgezeichnete Arbeitsatmosphäre und die zahlreichen inspirierenden Gespräche bedanken. Hervorzuheben sind [REDACTED] und [REDACTED], die mich insbesondere zu Beginn meiner Doktorarbeit bei jeglichen Fragen unterstützt haben. Außerdem möchte ich mich bei [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] und [REDACTED] für die Zusammenarbeit auf verschiedenen Projekten und jeglichen Hilfestellungen bedanken. Ebenfalls danke ich [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] und [REDACTED] für die angenehmen Gespräche rund um den Laboralltag und darüber hinaus. In herausragendem Maße danke ich [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] und [REDACTED] für ihre großartige Unterstützung in chemischen Fragestellungen, aber auch für die zahlreichen Aktivitäten außerhalb des Labors, an die ich noch lange zurückdenken werde.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Freunden [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] und [REDACTED], die in anstrengenden Zeiten für die nötige Ablenkung gesorgt und stets als moralische Unterstützung gedient haben. Ohne euch wäre diese Zeit deutlich schwerer gewesen und ich bin sehr dankbar für unsere Freundschaften! [REDACTED], [REDACTED] und [REDACTED] danke ich für letzte Korrekturen und hilfreiche Anmerkungen.

Der allergrößte Dank gilt meiner Familie, ohne die ich es niemals bis zur Vervollständigung dieser Arbeit geschafft hätte. [REDACTED] und [REDACTED] danke ich für ihre bedingungslose Unterstützung auf meinem bisherigen Weg, ihre ermutigenden Worte in schwierigen Zeiten, ihre Geduld in anstrengenden Momenten und die vermittelten Werte, die einen wesentlichen Beitrag zu meinem Werdegang beigetragen haben. Von ganzem Herzen danke ich [REDACTED] [REDACTED] als unverzichtbare Stütze in allen Lebenslagen, für die unzähligen aufmunternden Gespräche zu jeder Tages- und Nachtzeit, für die notwendige Ablenkung in Form der bisher erlebten Abenteuer und für so unendlich viel mehr. ♥

VIELEN DANK!