

# **Festphasensynthese von Spiro[5.5]ketalen und deren biologische Evaluierung**

## **Dissertation**

von Dipl. Chem.

**Stefan Ulrich Sommer**

aus

Friedberg (Hessen)

**Dekan:** Prof. Dr. K. Jurkschat  
**1. Gutachter:** Prof. Dr. H. Waldmann  
**2. Gutachter:** Prof. Dr. P. Eilbracht

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ALLGEMEINER TEIL</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Leitprinzipien in der kombinatorischen Chemie</b>	<b>1</b>
1.1.1	Naturstoffe und Medizin	1
1.1.2	Die Anfänge der kombinatorischen Chemie	1
1.1.3	Naturstoff-basierte Bibliotheken	2
1.1.4	Diversitäts-orientierte Bibliotheken	16
1.1.5	Computer-gestützte Design-Strategien für kombinatorische Bibliotheken	20
<b>1.2</b>	<b>Spiroketale</b>	<b>21</b>
1.2.1	Spiro[5.5]ketale: Ein Strukturmotiv in unterschiedlichen Naturstoffen	21
1.2.2	Spiro[5.5]ketale: Synthetische, kleine Moleküle mit biologischer Aktivität	24
1.2.3	Synthese von Spiro[5.5]ketalen	27
1.2.4	Kombinatorische Synthese von Spiroketalen	32
<b>2</b>	<b>AUFGABENSTELLUNG</b>	<b>37</b>
<b>3</b>	<b>SPEZIELLER TEIL</b>	<b>40</b>
<b>3.1</b>	<b>Die Dithian-Route</b>	<b>42</b>
3.1.1	Prinzipien der Dithian-Chemie	42
3.1.2	Dithiane in der Festphasen-Chemie	43
3.1.3	Retrosynthese	45
3.1.4	Entwicklung der Dithian-Chemie an der Festphase	47
<b>3.2</b>	<b>Die DIHMA-Route</b>	<b>55</b>
3.2.1	1,4-Konjugierte Addition in der Synthese von Spiroketalen	55
3.2.2	Retrosynthese	56
3.2.3	Entwicklung der Synthese	57
3.2.4	Die Synthese der Bibliotheksbausteine	65
3.2.5	Die Bibliothek	70

<b>3.3</b>	<b>Die Aldol-Route</b>	<b>81</b>
3.3.1	Asymmetrische Enolatchemie am polymeren Träger	81
3.3.2	Retrosynthese	84
3.3.3	Entwicklung der Synthese	85
<b>3.4</b>	<b>Biologische Assays</b>	<b>97</b>
3.4.1	<i>In-vitro</i> -Protein-Phosphatase-Assays	97
3.4.2	Tubulin-Assays	104
<b>3.5</b>	<b>Asymmetrische Allylierung an der Festphase</b>	<b>108</b>
3.5.1	Asymmetrische Methoden an der Festphase	108
3.5.2	Asymmetrische Allylierung an der Festphase unter Verwendung chiraler Borallyl-Reagenzien	110
<b>4</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>121</b>
<b>5</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL</b>	<b>129</b>
<b>5.1</b>	<b>Messgeräte und Hilfsmittel</b>	<b>129</b>
<b>5.2</b>	<b>Allgemeine Arbeitsvorschriften</b>	<b>132</b>
<b>5.3</b>	<b>Methoden zur Beladungsbestimmung an der Festphase</b>	<b>137</b>
<b>5.4</b>	<b>Versuche zu Kapitel 3.1</b>	<b>139</b>
<b>5.5</b>	<b>Versuche zu Kapitel 3.2</b>	<b>147</b>
5.5.1	Festphasensynthese	147
5.5.2	Synthese der Bausteine	152
5.5.3	Die Bibliothek	179
<b>5.6</b>	<b>Versuche zu Kapitel 1.1</b>	<b>247</b>
5.6.1	Synthese in Lösung	247
5.6.2	Synthese an der Festphase	252

<b>5.7</b>	<b>Versuche zu Kapitel 3.4</b>	<b>254</b>
5.7.1	Enzymatische Assays	254
5.7.2	<i>In-vivo</i> -Tubulin-Assay	255
5.7.3	<i>In-vitro</i> -Tubulin-Assay	255
<b>5.8</b>	<b>Versuche zu Kapitel 3.5</b>	<b>257</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>259</b>
<b>7</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>266</b>

# 1 Allgemeiner Teil

## 1.1 Leitprinzipien in der kombinatorischen Chemie

### 1.1.1 Naturstoffe und Medizin

Seit jeher durchsucht der Mensch Fauna und Flora nach Mitteln, welche ihm helfen sollen, Krankheiten und sonstige Leiden zu mildern oder gar zu heilen. Das so angesammelte Wissen stellte über Jahrtausende die Grundlage der Medizin.<sup>[1]</sup> In den letzten 100 Jahren ließ die direkte Abhängigkeit von der Natur als Lieferant für Arzneien nach, da die modernen Wissenschaften Einblick in die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen von Krankheiten erhielten und somit ein rationeller Zugang zu synthetischen Medikamenten möglich war. Die Entwicklung neuer, synthetischer Arzneimittel stellte sich aber trotz Verwendung moderner Technologien als ein herausfordernder und zeitaufwendiger Vorgang heraus, der immer noch sehr vom Zufall abhängig zu sein schien. Wissend, dass Naturprodukte heilende Substanzen enthalten können, waren deren Extrakte deshalb immer noch ergiebige Quellen für neue Leitstrukturen.

Bis heute hat sich daran wenig geändert. Insbesondere die artenreichen Territorien unseres Planeten, die tropischen Regenwälder und die Korallenriffe, bergen eine Vielzahl von Substanzen, die sich aus einem über Millionen von Jahren andauernden Überlebenskampf entwickelt haben und jetzt für die medizinische Chemie erfolgreiche Startpunkte zur Entwicklung neuer Medikamente darstellen. Das spiegelt sich auch darin wider, dass heute knapp die Hälfte der am meisten verkauften Medikamente auf Naturstoffen basieren (z. B. Cyclosporin, Taxol, FK506).<sup>[2]</sup> Zudem sind Epothilone, Discodermolid oder Ecteinascidin viel versprechende klinische Kandidaten in der Bekämpfung von Krebs.

### 1.1.2 Die Anfänge der kombinatorischen Chemie

Mit dem Aufkommen von High-Throughput Screens (HTS) in den 80er Jahren wurde die kombinatorische Chemie ins Leben gerufen, um die großen Kapazitäten zur Testung von chemischen Substanzen zu nutzen. Kombinatorische Chemie versprach den Zugang zu sehr großen Substanzbibliotheken, welche mit Hilfe von HTS entsprechend viele Leitstrukturen für neue Medikamente hervorbringen sollten. Von der Chemie der Naturstoffe hatte die Pharmaindustrie sich zu großen Teilen losgesagt. Synthetische Strukturen waren einfacher

und in größerer Zahl herzustellen und bedeuteten einen geringeren Aufwand, als die Beschaffung von Naturstoffen.<sup>[3]</sup> Die Enttäuschung stellte sich ein, als die bis zu Millionen von Verbindungen umfassenden Bibliotheken nur wenige oder gar keine Leitstrukturen bargen. Offensichtlich waren die den einzelnen Bibliothekssubstanzen zugrunde liegenden Strukturen biologisch nicht relevant. Nicht die Anzahl der Substanzen scheint die Qualität einer Bibliothek zu bestimmen, vielmehr die Diversität, biologische Relevanz und „Wirkstoffähnlichkeit“ der Verbindungen.<sup>[4, 5]</sup> Mit dem Ziel kleinere, qualitativ hochwertigere Bibliotheken zu erstellen, die zu einer effizienteren Entwicklung von „Hits“ und Leads“ in der medizinischen Chemie beitragen sollen, begann die Suche nach neuen Konzepten zum Bibliotheksdesign, welche schließlich die Kriterien Diversität, biologische Relevanz und „Wirkstoffähnlichkeit“ erfüllen sollen. Demnach gilt es, Verbindungsklassen zu identifizieren, deren Strukturen schon biologisch validiert wurden und deren Grundgerüst mittels kombinatorischer Synthese variiert werden kann.

### **1.1.3 Naturstoff-basierte Bibliotheken**

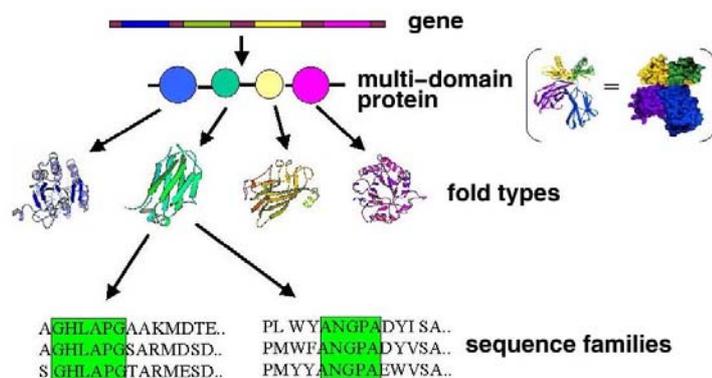
#### **1.1.3.1 Naturstoffe als Leitstrukturen**

Die Existenz „privilegierter“ Strukturen, mit der intrinsischen Eigenschaft an mehrere Proteine zu binden, wurde erstmals von Evans und Mitarbeitern formuliert.<sup>[6]</sup> Bei der Untersuchung von Benzodiazepin-Derivaten fiel auf, dass sie als Peptidmimetika nicht nur in der Lage waren, an Benzodiazepin-Rezeptoren des zentralen Nervensystems zu binden, sondern auch an Cholecystokinin-Rezeptoren und an periphere Benzodiazepin-Rezeptoren. Bemerkenswert ist, dass im Fall der Cholecystokinin-Rezeptoren die natürlichen Liganden keine Ähnlichkeit mit Benzodiazepinen aufweisen.

Mittlerweile sind eine Reihe weiterer privilegierter Strukturen identifiziert worden: Benzoazepine, Benzamidine, Biphenyltetrazole, Spiropiperidine, Indole und Benzylpiperidine. Sie alle mündeten in zahlreiche Bibliotheken mit hoher Trefferquote.

Von Waldmann und Mitarbeitern wird postuliert, dass man unter Naturstoffen noch viele weitere privilegierte Strukturen finden wird, da sie von verschiedenen Proteinen synthetisiert oder modifiziert werden und daher an diese Proteine binden müssen.<sup>[7]</sup> Zudem schließt die eigentliche Funktion von Naturstoffen oft das Binden an weitere Proteine ein.

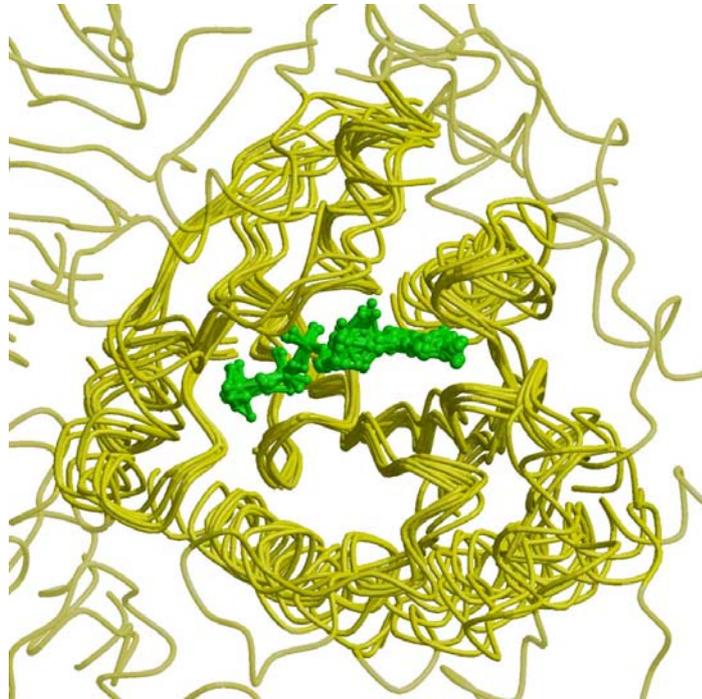
Das Postulat stützt sich auf die allgemein akzeptierte These, dass die Protein-Evolution durch Rekombination von modularen Einheiten, sogenannten Domänen, vorangetrieben wurde. Unter Domänen versteht man dabei Abschnitte eines Proteins, die unabhängig vom Rest des Moleküls eine kompakte Anordnung von Sekundärstrukturelementen (wie  $\alpha$ -Helices,  $\beta$ -Faltblätter oder  $\beta$ -Schleifen) bilden und durch mehr oder weniger komplexe Peptid-Linker verbunden sind (Abbildung 1.1). Sie werden als strukturell konservierte Einheiten aufgefasst, welche aber genetisch mobil sind, d. h. Domänen unterschiedlicher Sequenzen können dem gleichen Faltungstyp angehören. Gegenwärtig schätzt man die Anzahl topologisch unterschiedlicher Faltungstypen auf 600-8000, aus denen sich die 100.000 bis 450.000 menschlichen Proteine aufbauen.



**Abbildung 1.1: Der modulare Aufbau von Multidomänenproteinen (Bildquelle<sup>[7]</sup>).**

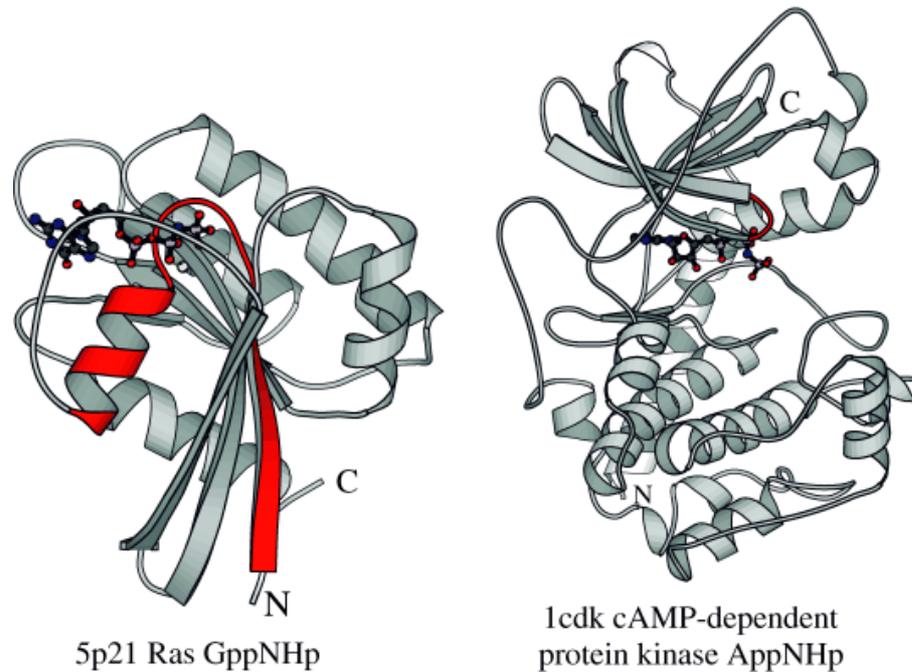
In mehreren Beispielen kann dargelegt werden, dass ähnliche Faltungstypen ähnliche Liganden binden,<sup>[8]</sup> aber auch verschiedene Faltungstypen, wie im Fall der Benzodiazepine, ähnliche Liganden binden.<sup>[6]</sup> Dies kann auch für Naturstoffe belegt werden. Nukleotidtriphosphate (NTPs) werden von einer Vielzahl verschiedener Proteine gebunden, die dabei entweder ähnlichen oder auch völlig verschiedenen Faltungstypen angehören. Als ein Beispiel dienen die P-Schleifen-haltigen Nukleotidtriphosphatase (vierthäufigste Domäne in der gegenwärtigen Humangenomdatenbank) und die Proteinkinasen (fünfhäufigste Domäne). Beide sind in der Lage, NTPs zu binden, obgleich sie verschiedenen Faltungstypen angehören (Abbildung 1.2 und Abbildung 1.3). Die Ähnlichkeit der Bindungstaschen lässt sich auf das Ergebnis einer konvergenten Evolution zurückführen. So verfügen sowohl die Proteinkinasen als auch die P-Schleifen-haltigen NTPasen über ein

glycinreiches Motiv um die Phosphate zu binden, unterscheiden sich aber in der spezifischen Anordnung der Glycinreste.<sup>[9]</sup>



**Abbildung 1.2:** Überlagerung der GTP-Bindungsstellen einiger bekannter Strukturen von GTP-bindenden Proteinen, einschließlich kleiner GTP-bindender Proteine, heterodimerer G-Proteine und des Elongationsfaktor Tu. Die Nukleotide sind in grün, das Proteinrückgrat in gelb dargestellt (Bildquelle<sup>[7]</sup>).

Zusammengefasst führen diese Entdeckungen zu einem Leitprinzip für die Suche nach neuen Startpunkten von Bibliotheken. Naturstoffe müssen als biologisch validierte Liganden angesehen werden, da sie in der Evolution daraufhin selektiert wurden, an Proteine zu binden. Sind für bestimmte Domänenfamilien ähnliche Ligandentypen (Naturstoffe) oder Grundgerüste bekannt, so kann es sich um eine „privilegierte“ Struktur handeln, die als Startpunkt für den Aufbau von Bibliotheken geeignet ist. Solche Naturstoff-basierten Bibliotheken, sollten trotz einer reduzierten Bibliotheksgröße Proteinmodulatoren mit einer höheren Trefferquote liefern. Die potenziellen Zielproteine können dabei unterschiedlichen Ursprungs sein und auch unterschiedliche Funktionen ausüben.



**Abbildung 1.3:** NTP-Bindungsstellen in zwei verschiedenen Faltungstypen: Ras (links) und Proteinkinase C (rechts) (Bildquelle<sup>[7]</sup>).

Innerhalb einer Gruppe von eng verwandten Proteindomänen variieren die Details der Struktur üblicherweise substantiell. Diese Variationen bilden die Basis für die selektive Bindung am Zielprotein und dessen Inhibierung. Daher müssen Konfiguration und Substitution des Grundgerüsts der potentiellen Liganden mit funktionellen Gruppen ebenfalls variiert werden. Es ist nicht notwendig und wahrscheinlich kontraproduktiv, einen Naturstoff in jedem strukturellen Detail exakt nachzubauen. Verdeutlichen lässt sich dies insbesondere daran, dass Naturstoffe tropischen oder marinen Ursprungs von Seiten der Natur nicht auf menschliche Zellen optimiert wurden, d. h. eine Optimierung der Feinstruktur ist zwingend notwendig, um eine hohe Selektivität für menschliche Proteine zu erreichen und gleichzeitig die Nebenwirkungen zu minimieren.

Das Naturstoff-basierte Konzept der Bibliothekssynthese umfasst aber nicht nur die kompletten Grundstrukturen der Naturstoffe. Vielmehr ist es auch ein großes Ziel, biologisch entscheidende Teilstrukturen insbesondere von großen, komplexen Naturstoffen herauszufinden und diese mit den Techniken der kombinatorischen Chemie für ein bestimmtes Ziel zu optimieren. Ein solches Vorgehen wird zum einen Erkenntnisse über die strukturelle Grundlage der Wechselwirkung zwischen Naturstoff und biologischem Target

hervorbringen und zum anderen kleine Moleküle erzeugen, welche die biologische Funktion ihrer großen, natürlichen „Stamm-Moleküle“ imitieren.

### 1.1.3.2 Diversität im Naturstoff-basierten Konzept

Der Aspekt der Diversität wird bei Naturstoff-basierten, fokussierten Bibliotheken nicht vernachlässigt. Das Konzept baut auf der von der Natur selbst geschaffenen Diversität auf.

Wie divers Naturstoffe wirklich sind, wird in Analysen großer Pharmafirmen – Bayer<sup>[10]</sup> und Roche<sup>[11]</sup> – und kleinerer Unternehmen<sup>[12]</sup> dargelegt, die versuchen, eine Antwort durch statistischen Vergleich zwischen therapeutisch relevanten Molekülen und Naturstoffen zu finden. Zusammenfassend wurde festgestellt, dass im Bezug auf die Lipinski-Regeln<sup>[13]</sup> die Eigenschaften des durchschnittlichen Naturstoffs oder Medikaments recht ähnlich sind (Tabelle 1.1). Unterschiede wurden allerdings in der chemischen Zusammensetzung gefunden. Naturstoffe enthalten durchschnittlich weniger Stickstoff-, Halogen- oder Schwefelatome, aber deutlich mehr Sauerstoff und mehr H-Brücken-Donoren. Außerdem enthalten Naturstoffe im Vergleich zu synthetischen Verbindungen, d. h. Substanzen, die nicht unter die ersten beiden Kategorien fallen, mehr Ringe, mehr stereogene Kohlenstoffatome und mehr  $sp^3$ -hybridisierte Brückenkopfatome.

**Tabelle 1.1: Vergleich durchschnittlicher struktureller und physikalischer Eigenschaften von Naturstoffen, Medikamenten und synthetische Verbindungen.**

	Naturstoffe <sup>[a]</sup>	Medikamente <sup>[a]</sup>	Synthetische Verbindungen <sup>[a,b]</sup>
Molekulargewicht	360-414	340-356	393
LogP	2.4-2.9	2.1-2.2	4.3
Anzahl von stereogenen Zentren	3.2-6.2	1.2-2.3	0.1-0.4
Anzahl der N-Atome	0.84	1.64	2.69
Anzahl der O-Atome	5.9	4.03	2.77
Anteil der aromatischen Ringe an der Gesamtheit der Ringe	31%	55%	80%

[a] zusammengetragene Werte aus verschiedenen statistischen Arbeiten;<sup>[12]</sup> [b] synthetisierte Substanzen, die nicht unter die ersten beiden Kategorien fallen

Man kann also Naturstoffe im Ganzen als sterisch komplex auffassen. Dies ist eine Konsequenz aus der Tatsache, dass Naturstoffe mit den dreidimensionalen, chiralen Bindungstaschen von Proteinen wechselwirken müssen und die Natur nur eine geringe Anzahl an Bausteinen für ihre Naturstoffe bereit hält; neue, diverse Strukturen können also nur durch einen verzweigten Aufbau gängiger Intermediate erreicht werden.

Feher und Schmidt<sup>[12]</sup> konnten durch den Vergleich von kommerziell erhältlichen Bibliotheken mit Naturstoff- und Medikamentendatenbanken zeigen, dass Naturstoffe einen zu den synthetischen Verbindungen komplementären und größeren Raum im „Strukturraum“ einnehmen. Des Weiteren zeigten Mitarbeiter von Roche beim Vergleich von Medikamentendatenbanken mit Naturstoffen, dass beide nur einen kleinen Überlappungsbereich aufweisen.<sup>[11]</sup> Zum einen enthielten die Naturstoffdatenbanken deutlich mehr Grundstrukturen, zum anderen wurden Ringsysteme gefunden, die in den Medikamentendatenbanken gänzlich fehlten.

Konsequenter Weise sollte das Naturstoff-basierte Konzept zu bisher unbekanntem Leitstrukturen führen und eventuell auch Aktivitätsmodulatoren für bisher nicht anvisierte Zielproteine liefern.<sup>[14]</sup>

### **1.1.3.3 Techniken zum Aufbau von Naturstoff-Bibliotheken**

Für den erfolgreichen Aufbau von Bibliotheken, denen das Naturstoff-basierte Konzept zugrunde liegt, ist es unerlässlich, dass effiziente und verlässliche Methoden zu deren Synthese verfügbar sind.

In klassischer Weise werden Totalsynthesen von Naturstoffen in der Flüssigphase durchgeführt, wobei lineare und konvergente Synthesestrategien zur Anwendung kommen. Grundlegendes Ziel solcher Unternehmungen ist die Aufklärung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR) und das Auffinden verbesserter Analoga. In diesem Zusammenhang sind die von Merck durchgeführte Synthese des Immunsuppressors FK-506 und die von Novartis im Grammmaßstab vollbrachte Synthese von Discodermolid erwähnenswert.<sup>[15]</sup> Im akademischen Bereich konnten die Gruppen um Nicolaou und Danishevsky wesentliche Beiträge zur Struktur-Wirkungs-Beziehung von Epothilonen beitragen.<sup>[16]</sup>

Die gleichzeitige Handhabung vieler chemischer Verbindungen in einer begrenzten Anzahl von verschiedenen Reaktionen, welche zur Synthese einer Bibliothek nötig sind, erfordert allerdings neue Techniken:

Die Festphasenchemie, die sich aus der Polymer-gebundenen Synthese von Oligopeptiden und –nukleotiden entwickelte, ist heute eine Schlüsseltechnologie der kombinatorischen Chemie. Die Verwendung funktionalisierter Harze gestattet durch Filtration das einfache Entfernen von Reagenzien- und Reaktandenüberschüssen. Dies wiederum ermöglicht eine einfache Automatisierung. Eine Aufreinigung der Intermediate, wie sie in der Flüssigphasensynthese nötig ist, entfällt (Tabelle 1.2). Der Erfolg der Festphasensynthese stützt sich aber nicht minder auf die Entwicklung neuer Synthesestrategien, wie z. B. Split- und Mix-Synthese, und auf verschiedene Codierungs-Methoden,<sup>[17]</sup> welche die Identifikation der gebundenen Verbindungen ermöglicht.

**Tabelle 1.2: Vorteile (+) und Nachteile (-) der kombinatorischen Synthese in Fest- und Flüssigphase**

<b>Festphase</b>		<b>Flüssigphase</b>	
+	Einfache Entfernung von Reagenzien- und Reaktandenüberschüssen	-	Entfernung von Reagenzien- und Reaktanden-überschüssen begrenzt die Ansatzgröße
+	einfache Automatisierung	-	Automatisierung oftmals komplex und kostspielig
+	Split-und-Mix-Synthese vereinfacht die Herstellung großer Bibliotheken	+ / -	Mischungssynthese möglich durch verschiedene Dekonvolutionsmethoden
+	Pseudo-Verdünnungseffekte	+	Reaktionen werden nicht durch Festphase beeinträchtigt
-	Anpassung der Reaktionsvorschriften an die Festphase und Entwicklung von Bindungs- und Abspaltungsstrategien	+	etablierte Flüssigphasenchemie; komplexere Schutzgruppenstrategien möglich
-	Verfolgung der Reaktion ist schwierig	+	bewährte Techniken zur Verfolgung der Reaktion
+	keine Aufreinigung von Intermediaten notwendig; Aufreinigung erfolgt am Ende der Synthese	-	nach fast jedem Teilschritt werden die Intermediate aufgereinigt
-	begrenzte Ansatzgröße	+ / -	mit steigendem technischen Aufwand auch im größeren Maßstab anwendbar

Kritisch anzumerken ist, dass die Synthesestrategie auf den gewählten Anker abzustimmen ist, da dieser die komplette Sequenz über stabil bleiben und im letzten Schritt sauber spaltbar sein muss. Des Weiteren erfordert jede verwendete Methode an der Festphase einen hohen Optimierungsaufwand, damit die einzelnen chemischen Umwandlungen mit hoher Präzision und Zuverlässigkeit verlaufen und am Ende der Sequenz keine komplexen Produktgemische auftreten. Ein derart großer Aufwand bei der Entwicklung der Synthese wird nur durch eine größere Anzahl an Molekülen (>100) gerechtfertigt, bzw. durch Moleküle, die mit Hilfe der klassischen Flüssigphasenchemie nur schwer zugänglich sind.

Die organische Festphasenchemie ist im Vergleich zur Flüssigphasenchemie eine junge Technik, deren Methodenarsenal einer steten Erweiterung bedarf. Dass die dazu notwendigen Anstrengungen bereits zu beachtlichen Erfolgen geführt haben, lässt sich anhand der Naturstoff-basierten Bibliothekssynthese an der Festphase zeigen (Abschnitt 1.1.3.4).

Die Grenzen zwischen kombinatorischer Synthese an der Festphase und in der Flüssigphase verschwinden zunehmend. Die ursprünglichen Probleme der kombinatorischen Synthese in Flüssigphase, die Isolation und die Aufreinigung der Verbindungen, werden durch flüssig-flüssig-Extraktion und fest-flüssig-Extraktion mit Hilfe von Austausch- und Scavengerharzen gelöst. Außerdem vereinfacht die Entwicklung von Strategien in der Mischungssynthese (Gemisch aus verschiedenen Verbindungen in einer Lösung) die Synthese großer Bibliotheken. Eine Übersicht zu diesem Thema ist kürzlich von Boger und Mitarbeitern erschienen.<sup>[18]</sup>

Polymer-gebundene Reagenzien vereinen die Vorteile der Flüssigphasen- und der Festphasenchemie.<sup>[19]</sup> Die Reagenzien können im Überschuss eingesetzt und durch Filtration effektiv entfernt werden. Gleichzeitig liegt das Produkt in Lösung vor und eine Reaktionskontrolle ist jederzeit möglich. In eindrucksvoller Weise gelang kürzlich in der Gruppe um Ley die effiziente Synthese der komplexen Naturstoffe Epothilon C<sup>[20]</sup> und Thapsigargin<sup>[21]</sup> unter Verwendung Polymer-gebundener Reagenzien.

#### 1.1.3.4 Herausragende Beispiele Naturstoff-basierter Bibliotheken an der Festphase

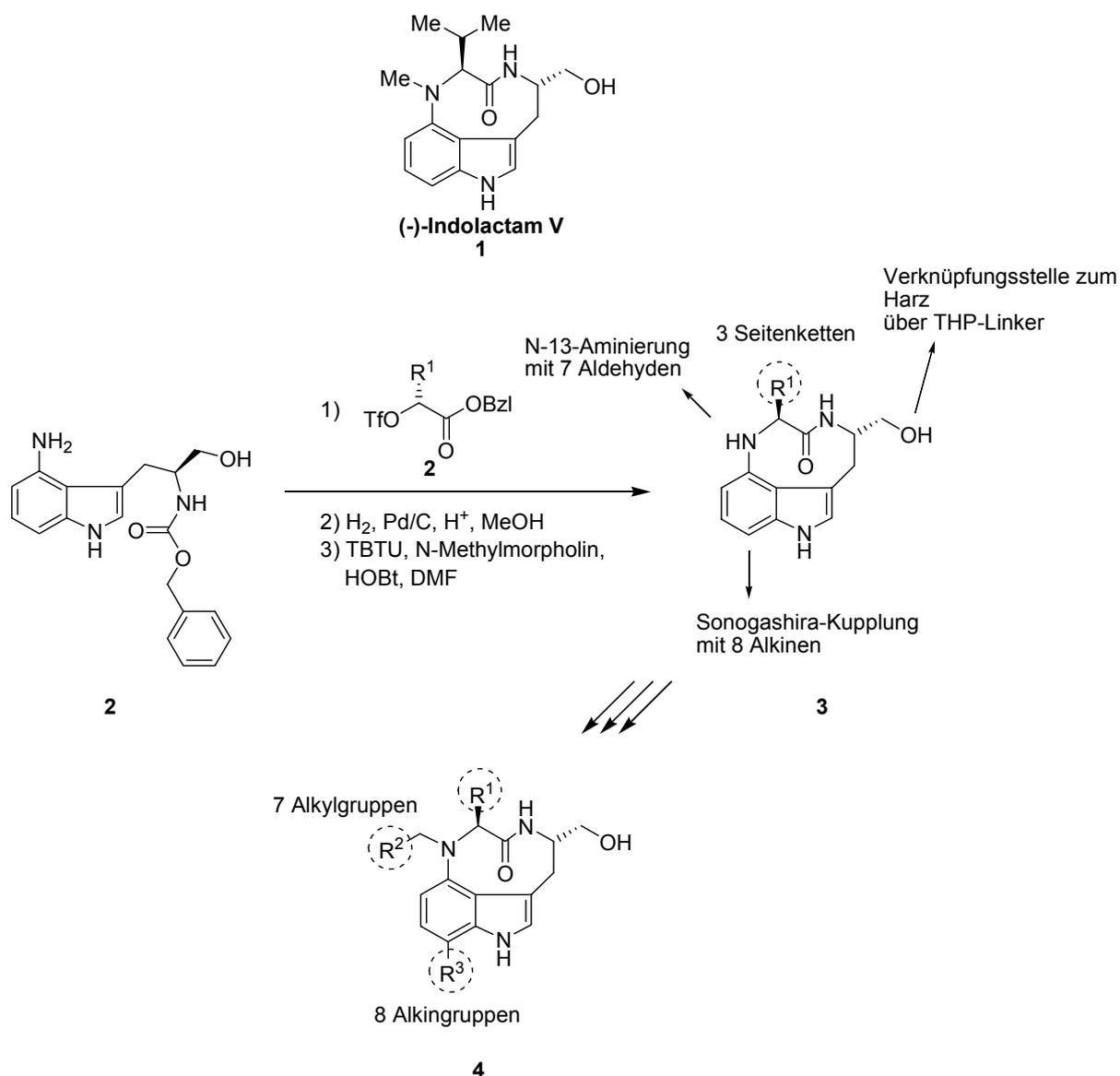
Möchte man biologisch viel versprechende Naturstoffgerüste und davon abgeleitete Analoga in mehrstufigen Synthesesequenzen am polymeren Träger synthetisieren, so erfordert dies effiziente und zuverlässige Methoden für die Festphasenchemie, die mit gleich hoher Effizienz und Selektivität verlaufen wie konkurrierende Synthesemethoden in Lösung. Diese Bedingung stellt eine große Herausforderung dar, weil die komplette Synthesesequenz unter Berücksichtigung der chemischen und physikalischen Eigenschaften von Harz und Anker durchgeführt werden muss.

Anhand einer Auswahl soll dargestellt werden, dass dies in einigen Fällen bereits gelungen ist. Für einen Überblick über die ständig wachsende Anzahl an Naturstoff-Bibliotheken wird auf aktuelle Übersichtsartikel verwiesen.<sup>[22]</sup>

Zum Aufbau Naturstoff-basierter Bibliotheken an der Festphase haben sich zwei Strategien erfolgreich herauskristallisiert. Die erste beruht auf der Immobilisierung des Naturstoff-Grundgerüsts am polymeren Träger, welches eine anschließende Derivatisierung erleichtert. Während das Grundgerüst hierbei unverändert bleibt, können verschiedene Bausteine an bereits bestehende funktionelle Gruppen angebracht werden. Deshalb sollte die Grundstruktur bereits biologisch validiert sein und das Vorläufermolekül sollte einfach durch natürliche Quellen, durch biologischen Abbau oder durch Synthese in Lösung zugänglich sein.

Mit dem Ziel eine Bibliothek potentieller Proteinkinase (PKC)-Inhibitoren / Aktivatoren zu generieren, etablierten Waldmann und Mitarbeiter eine Methode zur Festphasensynthese von (-)-Indolactam V-Analoga.<sup>[23]</sup>

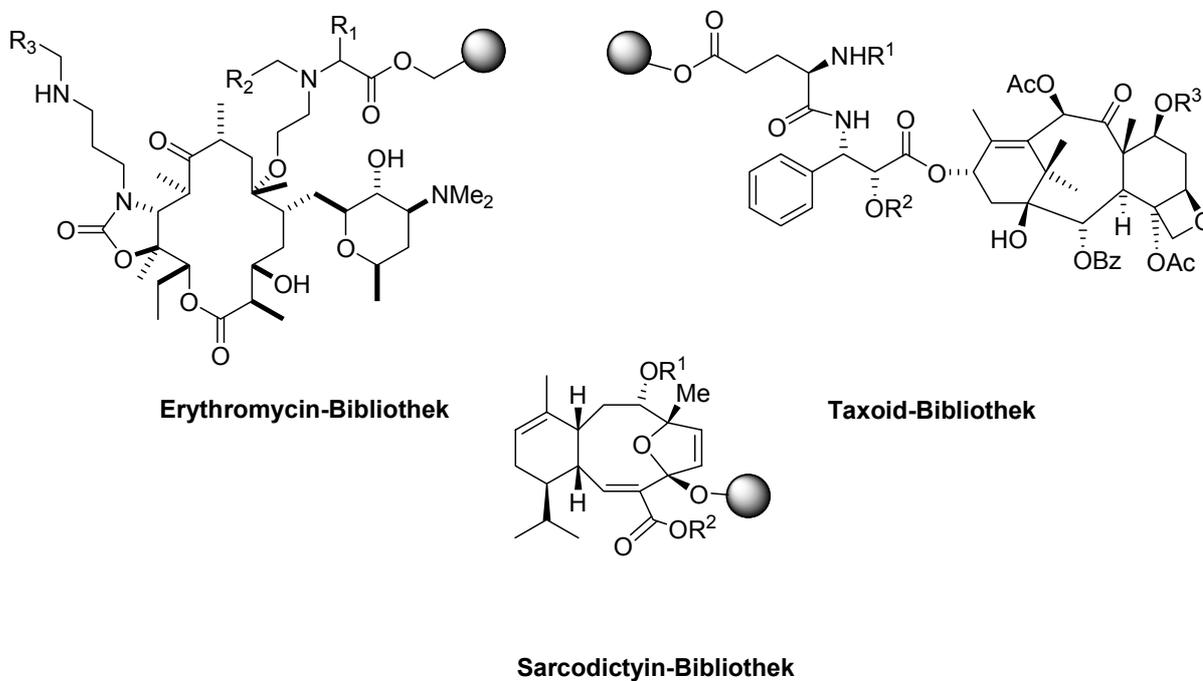
Indolactam V (**1**) besitzt die Grundstruktur der Tumor-fördernden Teleocidine und aktiviert PKC. Basierend auf diesen Kenntnissen wurde eine 31 Analoga umfassende Bibliothek erstellt, die verschiedene Substituenten an den Positionen C-12, C-7 und N-13 anbringt (Schema 1.1).



Schema 1.1: Aufbau einer Indolactam V-Bibliothek durch Waldmann et al.<sup>[23]</sup>

Die Synthese des 9-gliedrigen Lactamrings und die Einführung von  $\text{R}^1$  wurden in Lösung durchgeführt und führten zu Intermediat 3. Die kombinatorische Einführung der Substituenten  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  an 3, welches zuvor über einen THP-Anker an Polystyrol angebracht worden war, wurde durch reduktive Aminierung an N-13 und mittels Sonogashira-Kupplung an C-7 erreicht. In einem zellulären Assay an 3T3-Zellen wurde die PKC-Aktivität bestimmt. Es konnten 11 Analoga identifiziert werden, welche PKC aktivieren, allerdings weniger aktiv waren als Indolactam V.

Als weitere herausragende Beispiele für die Verankerung eines Naturstoff-Grundgerüsts mit anschließender Derivatisierung sind die Sarcodictyin-Bibliothek durch Nicolaou et al., die Erythromycin-Bibliothek durch Akritopoulou-Zanze et al. und die Taxoid-Bibliothek<sup>[24]</sup> durch Xiao et al. zu nennen (Abbildung 1.4).



**Abbildung 1.4: Weitere Beispiele für Naturstoff-Bibliotheken durch Modifikationen am Grundgerüst.**

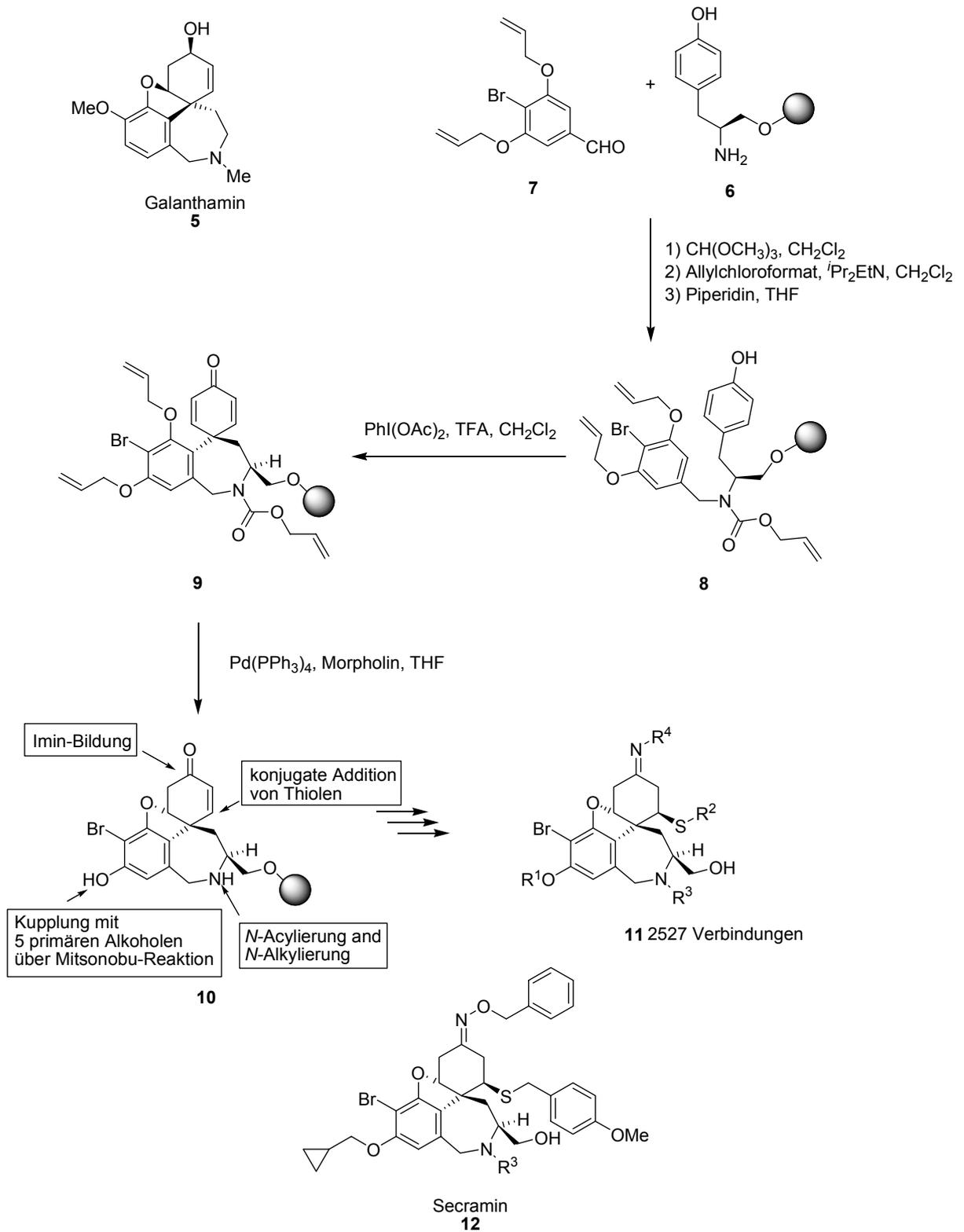
Die zweite Strategie zum Aufbau Naturstoff-basierter Bibliotheken beruht auf dem schrittweisen Aufbau des kompletten Naturstoffs am polymeren Träger. Dies stellt eine große Herausforderung dar, weil oftmals viele Stufen zum Aufbau des Moleküls notwendig sind. Allerdings erlaubt diese Strategie ein Maximum an Diversität, da grundlegende strukturelle Änderungen, wie z. B. Ringgröße oder Kettenlänge, vorgenommen werden können. Der Vorteil der ersten Strategie besteht darin, dass mit nahezu jedem Syntheseschritt an der Festphase Diversifikation eingeführt wird. Bei der Zweiten muss hingegen viel Arbeit in den Aufbau des Molekülgerüsts investiert werden.

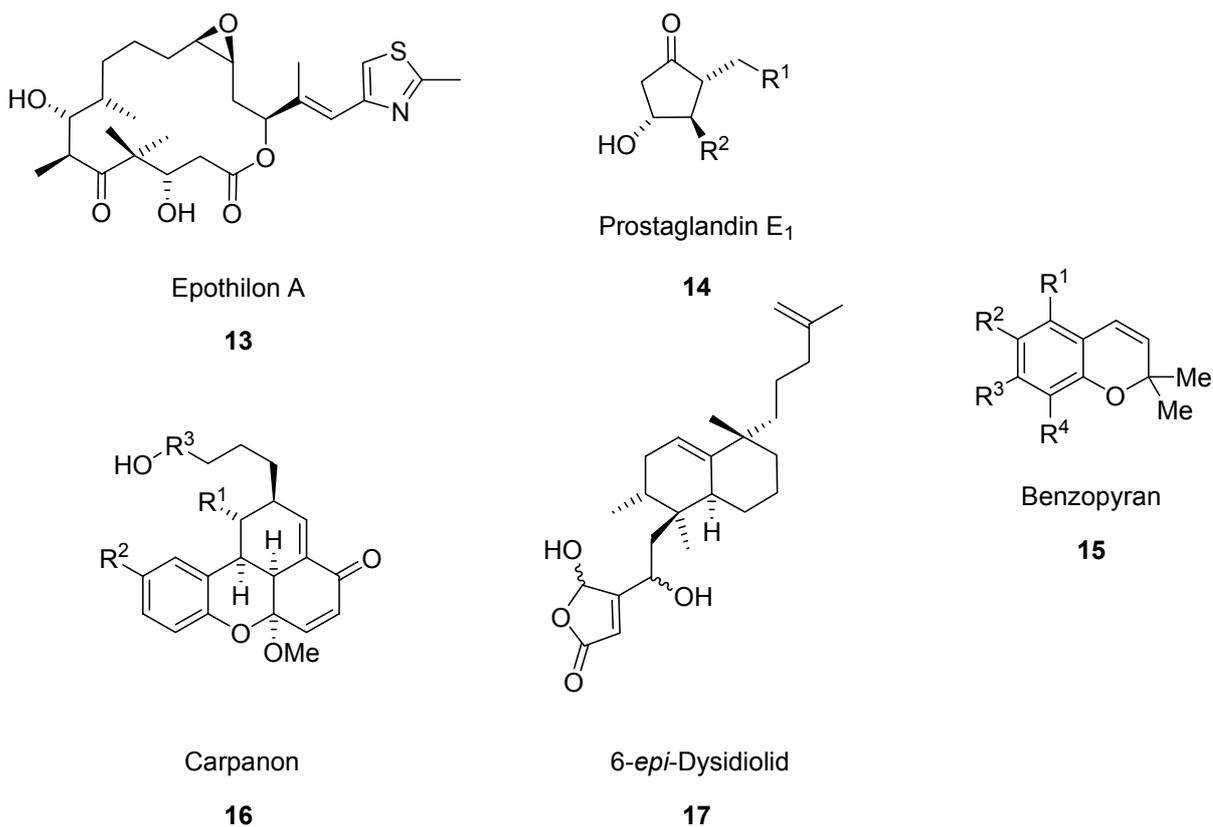
Beispielhaft für den schrittweisen Aufbau eines Naturstoffs an der Festphase mit anschließender Derivatisierung ist die 2527 Verbindungen umfassende Galanthamin-Bibliothek von Shair und Mitarbeitern (Schema 1.2).<sup>[25]</sup> Die Synthese beginnt mit der Verankerung eines Tyrosin-Derivats am polymeren Träger über einen Silyl-Linker und liefert

nach Entschützung den immobilisierten Aminoalkohol **6**. Reduktive Aminierung und Schützung des sekundären Amins erzeugen Verbindung **8**, das durch Oxidation mit Phenylidobisacetat und Palladium-vermittelter Entschützung in den phenolischen Baustein **10** umgewandelt wird. Diversifikationen an der Grundstruktur **10** wurden durch folgende Schritte eingeführt: Kupplung des Phenols mit fünf verschiedenen primären Alkoholen; 1,4-Addition von Thiolen in der Gegenwart von *n*-Buthyllithium; *N*-Acylierung oder *N*-Alkylierung; nukleophile Addition von Hydrazinen und Hydroxylaminen.

Eine Untersuchung der Fähigkeit zur Blockade eines Transportproteins im sekretorischen Stoffwechsel in Säugerzellen führte zur Entdeckung von Secramin (**12**), welches einen potenten Inhibitor für den Transport des VSVG-GFP-Proteins vom Golgi-Apparat zur Plasma-Membran darstellt. Interessanter Weise steht diese biologische Funktion in keinem Zusammenhang mit der inhibitorischen Aktivität der Stammverbindung Galanthamin gegenüber Acetylcholinesterase. Es ist somit ein ausgezeichnetes Beispiel dafür, dass Naturstoff-basierte Bibliotheken aktive Verbindungen für nicht offensichtliche, biologische Ziele bergen können.

Weitere hervorragende Beispiele für den schrittweisen Aufbau von Naturstoffen an der Festphase sind die Prostaglandin-Bibliothek durch Ellman et al.,<sup>[26]</sup> die Carpanon-Bibliothek durch Shair et al.,<sup>[27]</sup> die 6-*epi*-Dysidiolid-Bibliothek durch Waldmann et al.,<sup>[28, 29]</sup> die Epothilon-Bibliothek<sup>[30]</sup> und die Benzopyran-Bibliothek<sup>[31]</sup> durch Nicolaou et al. (Abbildung 1.5). Letztgenannte Bibliothek stellt mit 10.000 Mitgliedern die größte bisher synthetisierte Naturstoff-basierte Bibliothek dar. Das Benzopyran-Motiv kommt in über 4.000 Naturstoffen vor und muss somit als privilegierte Struktur angesehen werden. Diese erstklassige Wahl zum Aufbau einer Bibliothek spiegelt sich in zahlreichen, neuen, antibakteriellen Substanzen und potenten Inhibitoren für die NADH-Ubiquinon-Reduktase wider.


 Schema 1.2: Synthese einer Galanthamin-Bibliothek durch Shair et al.<sup>[25]</sup>



**Abbildung 1.5: Weitere Beispiele für Naturstoff-Bibliotheken durch schrittweisen Aufbau des Grundgerüsts.**

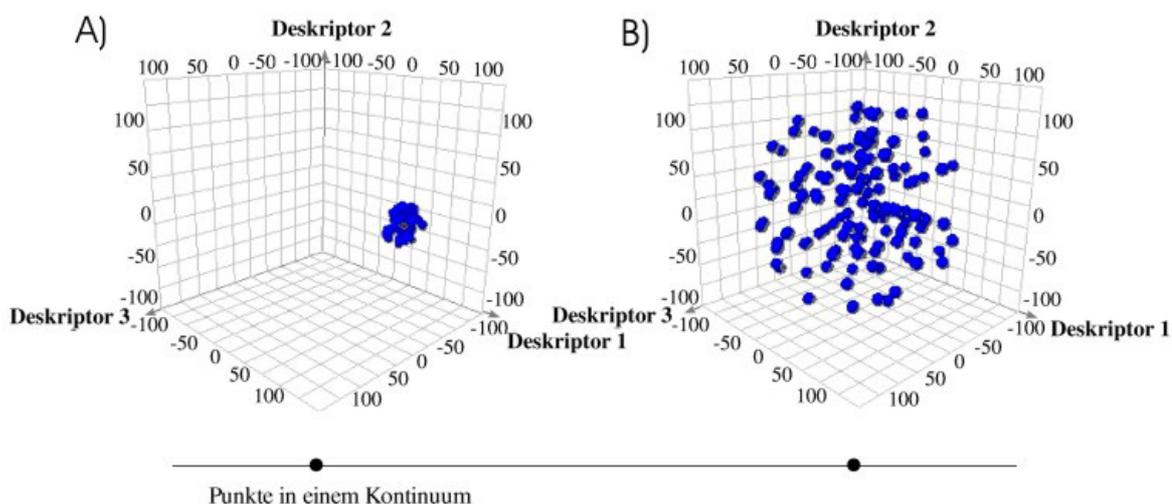
Die angeführten Beispiele liegen insbesondere im Bezug auf den synthetischen Anspruch weit oberhalb der meisten veröffentlichten kombinatorischen Bibliotheken. Ein Großteil der Bibliotheken beschränkt sich auf planare, aromatische bzw. auf peptidische Strukturen, zu deren Aufbau bereits etablierte Methoden existieren.

Die Synthese aliphatischer Grundgerüste an der Festphase und die damit verbundene Kontrolle der Stereochemie ist ein noch wenig beschrittenes Gebiet der organischen Festphasensynthese. Insbesondere die Übertragung asymmetrischer Synthesemethoden an die feste Phase ist bislang unzureichend.

### 1.1.4 Diversitäts-orientierte Bibliotheken

Zurzeit gibt es zwei große Konzepte zur Erstellung kombinatorischer Bibliotheken. Das eine ist das eben beschriebene Naturstoff-basierte Konzept und das zweite das Diversitäts-orientierte Konzept.

Das erste Konzept hat als Ziel ein Kollektiv von Analoga, die sich im chemischen „Strukturraum“<sup>[32]</sup> eng um ein Zielobjekt mit bekannten Eigenschaften gruppieren (Abbildung 1.6). Die Synthese erfolgt durch lineare oder konvergente Strategien und wurde zuvor in einer Retrosynthese unter Berücksichtigung der Erzeugung von Diversität geplant. Der hohe, synthetische Aufwand (mehrstufige Synthesen) spiegelt sich in kleinen bis mittelgroßen Bibliotheken wider (Tabelle 1.3).



**Abbildung 1.6:** Vergleich von Naturstoff-basierten Bibliotheken (A) und Diversitäts-orientierten Bibliotheken (B): Die Diagramme zeigen die jeweiligen Produkte / Kollektive der Methoden im chemischen „Strukturraum“. Die Achsen bezeichnen berechenbare oder messbare Deskriptoren eines kleinen Moleküls (z. B. Molekulargewicht, Löslichkeit). A) Naturstoff-basierte Bibliotheken: Synthese eines Kollektivs von Analoga (blaue Kugeln) einer Zielsstruktur mit bekannten oder vorausgesagten Eigenschaften (rote Kugel). B) Diversitäts-orientierte Bibliotheken: Synthese von komplexen und diversen Strukturen mit unbekanntem Eigenschaften (blaue Kugeln) in unbekanntem Bereichen des chemischen Raums. (Bildquelle<sup>[33]</sup>)

Im Gegensatz dazu verfolgt man bei der Diversitäts-orientierten Synthese (DOS) die Erzeugung maximaler struktureller Komplexität der Verbindungen und struktureller Diversität des Kollektivs, d. h. die so erzeugten komplexen und diversen Strukturen mit unbekanntem Eigenschaften verteilen sich über große Bereiche im chemischen „Strukturraum“ (Abbildung 1.6).<sup>[33]</sup> Des Weiteren ist die Syntheseplanung vorwärts-orientiert, d. h. sie bewegt sich von einfachen und ähnlichen Reaktanden zu komplexen und diversen Produkten (Tabelle 1.3). Die Reaktionen werden danach ausgewählt, in welchem Maße sie strukturelle Komplexität und auch Diversität erzeugen können. Häufig verwendete Reaktionen in diesem Zusammenhang sind z. B. die Diels-Alder-Reaktion, die Ugi-4-Komponenten-Kupplung und die Ringschlussmetathese. Eine stereokontrollierte Version ist dabei wünschenswert. Die Synthesewege verlaufen in der Regel mit hoher Effizienz, so dass nach wenigen Stufen die Zielverbindungen erreicht sind. Ein Merkmal der dabei erzeugten Strukturen ist ihr kugelförmiges Molekülgerüst. Da durch diese Form, ähnlich wie bei Naturstoffen, eine bessere Anpassung an die dreidimensionale Bindungsstellen von Proteinen erhofft wird, bezeichnet man die Diversitäts-orientierten Bibliotheken auch als „Naturstoff-ähnlich“. „Naturstoff-ähnlich“ soll aber auch darauf hindeuten, dass strukturelle Komplexität auf ähnliche Weise generiert wird wie in der Natur: wenige, einfache Bausteine werden durch komplexitätserzeugende Reaktionen zu strukturell komplexen und unterschiedlichsten Naturstoffen umgesetzt.

**Tabelle 1.3: Vergleich von Elementen der Naturstoff-basierten kombinatorischen Synthese mit denen der diversitäts-orientierten Synthese (Bildquelle<sup>[7]</sup>)**

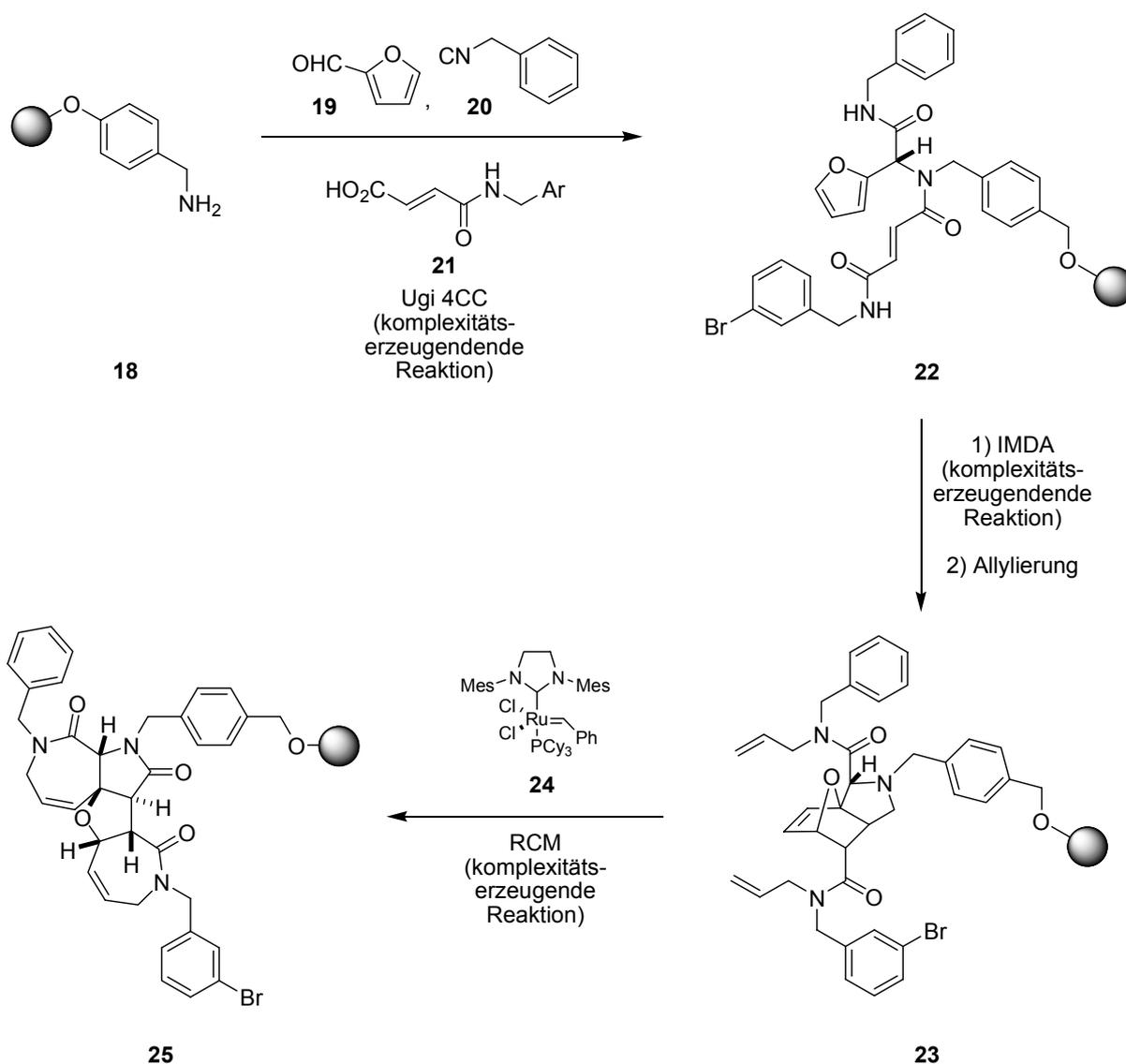
Naturstoff-basiert	Diversitäts-orientiert
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziel ist eine fokussierte Diversität, um einen biologisch validierten Startpunkt im chemischen „Strukturraum“ zu erhalten – die Diversität dieser Startpunkte wurde von der Natur gewählt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziel ist, eine maximale Diversität um eine Position im chemischen „Strukturraum“ zu erhalten, die nach ihrer chemischen Zugänglichkeit und „Naturstoff-Ähnlichkeit“ (d. h. strukturelle Komplexität) gewählt wurde</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Synthesemethoden werden primär danach gewählt, ob sie zur gewählten Kernstruktur führen; sogar dann, wenn dieses Ziel ein hohes Maß an Optimierung erforderlich macht</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syntheseweg wird durch „wirkungsvolle“ chemische Reaktionen bestimmt (im Allgemeinen hohe Ausbeute, stereoselektiv, bindungsknüpfend, tolerant gegenüber funktionellen Gruppen usw.)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retrosynthesen werden auch danach beurteilt, ob sie Diversität generieren können</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vorwärtsgerichtete, diversitätsorientierte Synthesepaltung</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bausteine sind kommerziell erhältlich oder werden in Lösung synthetisiert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bausteine sollen in großer Diversität kommerziell erhältlich sein</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parallelsynthese oder Split-Pool-Synthese</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• codierte Split-Pool-Synthese ist Methode der Wahl</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• kleine bis mittlere Bibliotheksgröße</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• großes Bibliotheksformat</li> </ul>

DOS wird insbesondere in der Gruppe um Schreiber angewendet und weiterentwickelt.<sup>[33]</sup> An einem Beispiel aus seiner Gruppe können leicht die Prinzipien von DOS erklärt werden.

Ausgehend von einem Polymer-gebundenen 4-Hydroxybenzylamin **18** wird mittels einer Ugi-4-Komponenten-Kupplung die komplexe Verbindung **22** erzeugt (Schema 1.3).<sup>[34, 35]</sup> Verwendet man als Bausteine sowohl ein Dien (**19**) als auch ein Dienophil (**21**), so reagiert **22** über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion weiter. Nach Bisallylierung von **23** ist der Weg offen, durch eine Ringschluss- / Ringöffnungsretroreaktion zum komplexen [7-5-5-7]-Tetrazyklus **25** zu gelangen.

Allgemein ist die Diversitäts-orientierte Synthese geeignet, große, diverse Molekülsammlungen zu generieren, welche schließlich in breit angelegten High-Through-Put-Screens gegen viele biologische Targets getestet werden können. Für die Suche nach einem Aktivitäts-Modulator für ein bestimmtes Protein ist sie nicht geeignet.

Bisher ist allerdings wenig über die biologischen Erfolge der Diversitäts-orientierten Bibliotheken veröffentlicht worden.



**Schema 1.3:** Vierstufige Synthese eines polyzyklischen [7-5-5-7]-Ringsystems mit Hilfe Komplexitäts-erzeugender Reaktionen (Ugi 4CC = Ugi-4-Komponenten-Kupplung, IMDA = intramolekulare Diels-Alder-Reaktion, RCM = Ringschlussmetathese).<sup>[34, 35]</sup>

### **1.1.5 Computer-gestützte Design-Strategien für kombinatorische Bibliotheken**

Neben den beiden neuen, großen Konzepten zum Aufbau von Bibliotheken sind auch die Anstrengungen zu erwähnen, welche die Informationstechnologie miteinbeziehen, um qualitativ hochwertige Molekülsammlungen zu erstellen.<sup>[36]</sup>

Algorithmen sind in der Lage, die Diversität von Bibliotheken zu beurteilen und Ähnlichkeiten innerhalb einer Bibliothek, aber auch Überlappungen mit anderen Bibliotheken zu erkennen. Außerdem werden Filter eingesetzt, die schon vor Beginn des Bibliothekssynthese unerwünschte Verbindungen aufgrund ungünstiger biophysikalischer Parameter (ADMET: Adsorption, Distribution, Metabolismus, Elimination, Toxizität) oder schlechter Struktur-Aktivitäts-Beziehungen entfernen und eine Anreicherung von aktiven, wirkstoffähnlichen Bibliotheksmitgliedern bewirken.<sup>[37]</sup>

Die Bioinformatik als unverzichtbare Disziplin innerhalb der chemischen Biologie und der medizinischen Chemie vereint die Informationen aus Protein-Kristall-Strukturen mit den Eigenschaften von möglichen und bereits validierten Liganden und liefert einen rationellen Ansatz zur Suche nach neuen Leitstrukturen.

## 1.2 Spiroketale

### 1.2.1 Spiro[5.5]ketale: Ein Strukturmotiv in unterschiedlichen Naturstoffen

Spiroketale sind weit verbreitete Struktur motive in Naturstoffen unterschiedlichsten Ursprungs, wie z. B. Insekten, Mikroben, Pflanzen, Pilze und Meeresorganismen. Insbesondere die biologischen Besonderheiten der spiroketalenthaltenden Naturstoffe haben das Interesse von Naturstoff-Chemikern, organischen Chemikern, Biologen und Mediziner geweckt. Dabei stehen die nicht-triviale strukturelle Charakterisierung, der synthetische Zugang und die Entschlüsselung der pharmakologischen Wirkungsmechanismen im Mittelpunkt.

Hervorgetan haben sich die Spiroketale vom [5.5]-Typ. Um einen Einblick in diese Klasse von Naturstoffen zu geben, aber auch um zu zeigen, dass ihre biologische Wirkung völlig verschieden ist, werden im Folgenden ein paar Vertreter aufgeführt. Für einen umfassenderen Einblick sei auf zahlreiche Übersichtsartikel verwiesen.<sup>[38, 39]</sup>

Die strukturell einfachsten Spiroketale findet man im Insektenreich, wo sie als Pheromone bekannt sind. Ein Beispiel dafür sind die Insektenpheromone der Olivenfliege *Dacus oleae*, deren beiden Enantiomere geschlechtsspezifisch wirken (Abbildung 1.7).<sup>[40, 41]</sup>

Die Avermectine wurden vom Pilz *Talaromyces stipitatus* isoliert. Ihre hohe Toxizität beruht vermutlich auf der Blockade von Kalium-Ionenkanälen. Der einfache, pseudo-symmetrische Aufbau trieb die Anfänge der Spiroketal-Synthese voran.<sup>[42]</sup>

Integramycin wurde unlängst in den Fermentationsauszügen von *Actinoplanes sp.* entdeckt. Testungen gegen HIV-1 Integrase, das ein entscheidendes Enzym für die Einbindung des HIV-Genoms in das Wirt-Genom ist, identifizierten den Naturstoff als potenten Inhibitor mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 4 µM.<sup>[43]</sup>

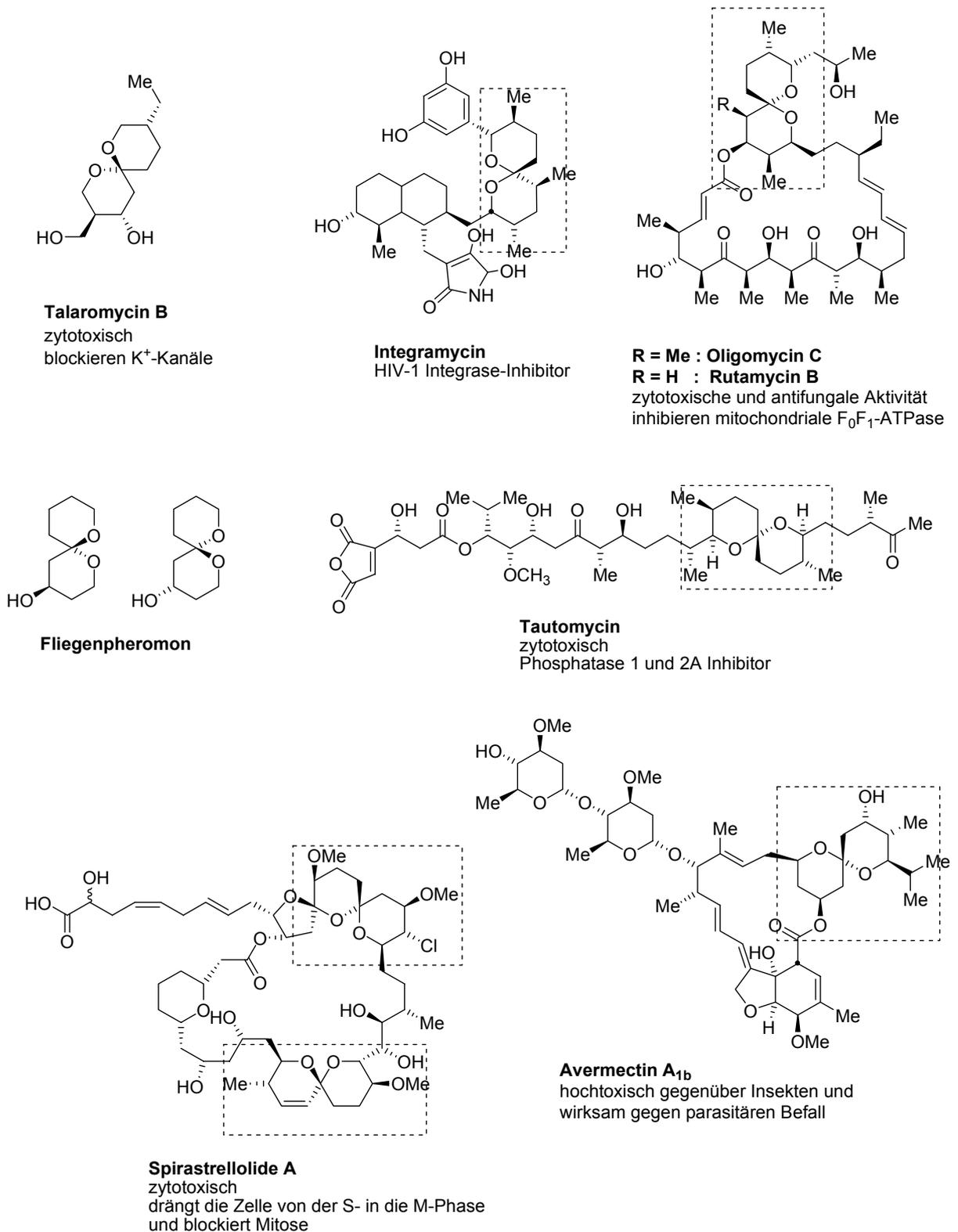
Spirastrellolide A konnte kürzlich aus dem karibischen Meeresschwamm *Spirastrella coccinea* gewonnen werden. Der Makrozyklus ist in der Lage, die Zelle im mitotischen Zustand festzuhalten. Er ist aber nicht in der Lage, mit reinem Tubulin zu interagieren. Vielmehr drängt er die Zelle direkt von der S- in die M-Phase, um dort den Zellzyklus zu blockieren.<sup>[44]</sup>

Die Reveromycine A-D stammen von *Streptomyces sp.* und zeigen starke antiproliferative Aktivität. Vermutlich inhibieren sie die mitogene Aktivität des epidermalen Wachstumsfaktors (EGF: epidermal growth factor). Die Reveromycine A, C und D inhibieren zudem selektiv die Proteinsynthese in eukaryotischen Zellen.<sup>[45]</sup>

Die Oligomycine, isoliert von *Streptomyces diastatochromogesnes*, und ihre nahen Verwandten, die Rutamycine, isoliert von *Streptomyces griseus*, zeichnen sich durch hohe zytotoxische und antifungale Aktivität aus. Ihre Wirkung beruht auf der Blockade der F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>-Domäne der mitochondrialen ATPase.<sup>[46]</sup>

Tautomycin wird von einem terrestrischen Streptomyces-Stamm produziert. Mit einem IC<sub>50</sub>-Wert im Bereich von 15 nM inhibiert es unselektiv die Serin-Threonin-Phosphatasen PP1, PP2A und PP3 und ist zudem in der Lage, Apoptose zu induzieren.<sup>[47, 48]</sup>

Die Avermectine und Milbemycine haben bislang die größten wissenschaftlichen Anstrengungen auf dem Gebiet der Spiroketal-Naturstoffe hervorgerufen. Der Grund liegt in ihrer hohen insektiziden und acariziden Aktivität gepaart mit einer geringen Zytotoxizität. Aus diesem Grund kommen sie bei der Bekämpfung parasitärer Krankheiten zur Anwendung.<sup>[39]</sup> Fortlaufend werden neue Derivate dieser Naturstoffklasse veröffentlicht, die neue biologische Wirkungen zeigen.<sup>[49]</sup>



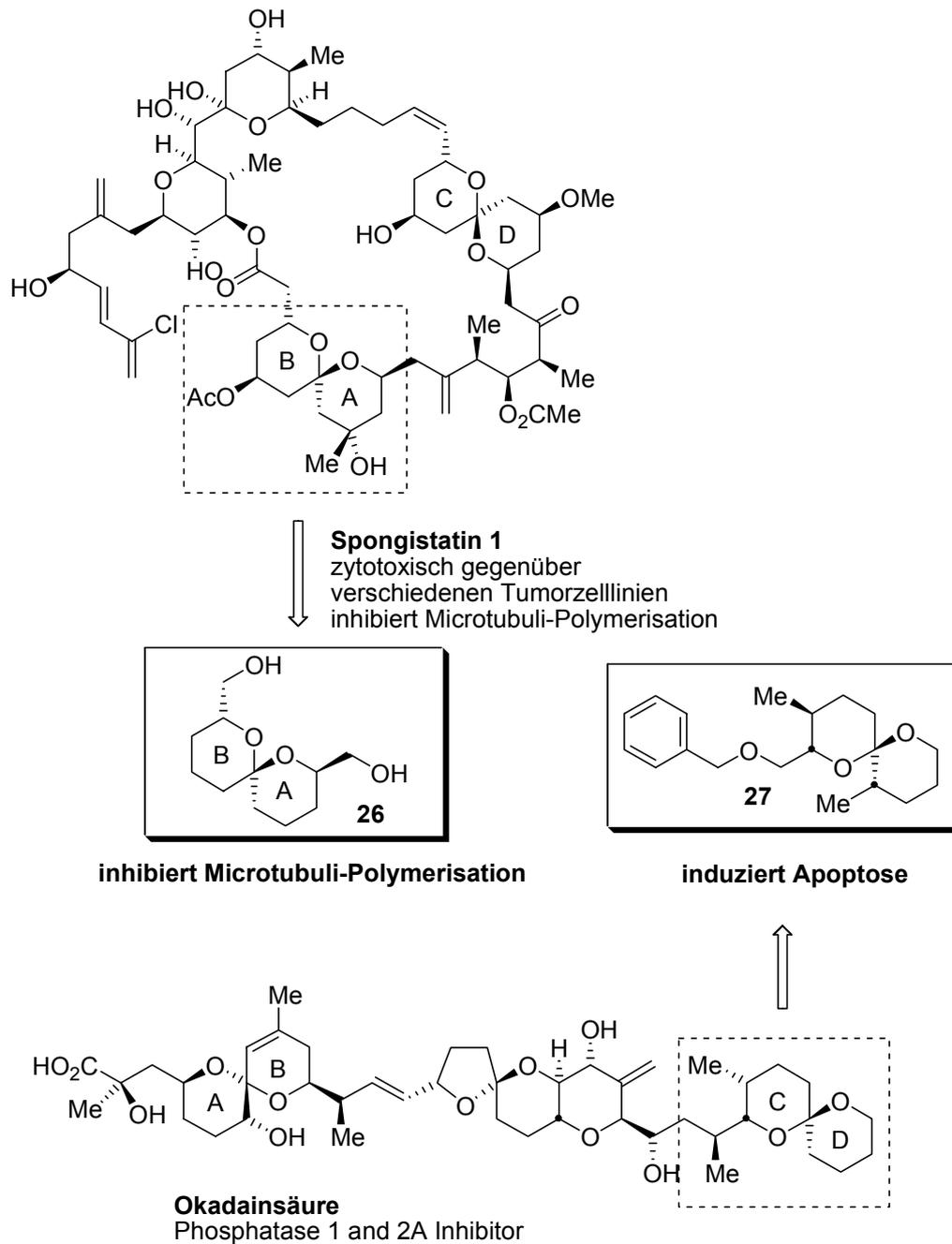
**Abbildung 1.7: Verschiedene Spiro[5.5]ketal-enthaltende Naturstoffe mit unterschiedlicher biologischer Funktion.**

### 1.2.2 Spiro[5.5]ketale: Synthetische, kleine Moleküle mit biologischer Aktivität

Die Spongistatine 1-9 und Altohirtine A-C wurden von Pettit und Mitarbeitern aus den Meeresschwämmen *Spongi*, *Spirastrella* und *Hyrtios* isoliert.<sup>[50]</sup> Spongistatin 1 (Altohirtin A) inhibiert mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 5.3 µM die Polymerisation der Mikrotubuli, indem es mit hoher Affinität an die Vinca-Domäne von Tubulin bindet. Testreihen gegen mehr als 60 Krebszelllinien ergaben eine hohe Zytotoxizität im niederen nanomolaren Bereich. Für die Leukämie-Zelllinie L1210 wurde sogar ein IC<sub>50</sub>-Wert von 0.03 nM gemessen. Damit stehen die Spongistatine in einer Reihe von Naturstoffen, welche die Tubulin-Polymerisation inhibieren oder induzieren und als gute Kandidaten in der Krebsbekämpfung gelten (z. B.: Colchicin, Vincristin, Vinblastin, Paclitaxel, Discodermolid, Dolastatin, Epothilone).

Diese außerordentlichen Eigenschaften sowie die Tatsache, dass die Totalsynthese der Spongistatine bis heute zu den schwierigsten zählt und nur geringe Mengen dieser Substanzen zur Verfügung stehen,<sup>[51, 52]</sup> ließen Uckun und Mitarbeiter nach einem Pharmakophor in diesem komplexen Naturstoff suchen.<sup>[53]</sup> An einer hochaufgelösten Kristallstruktur des  $\alpha,\beta$ -Tubulin-Dimers<sup>[54]</sup> wurden *in silico*-Docking-Experimente mit Spongistatin 1 durchgeführt, die schließlich das AB-Spiroketal-Ringsystem von Spongistatin 1 als die entscheidende Substruktur identifizierten, die mit der Vinca-Domäne des Tubulin-Dimers interagiert. Eine vereinfachte Modellstruktur **26** („SPIKET-P“), die das AB-Ringsystem imitiert, wurde synthetisiert und auf ihre biologische Wirksamkeit getestet (Abbildung 1.8). *In-vitro*-Assays ergaben, dass die neue Modellverbindung **26** bei 200 nM eine teilweise Tubulin-Depolymerisation induziert und die Tubulin-Polymerisation hemmt. *In-vivo*-Testreihen an den Brustkrebszelllinien BT-20 und MDA-MB-231 zeigten eine Inhibition der Zellteilung im niedrigen nanomolaren Bereich.

Okadainsäure und ihrer Derivate gehören zu einer Reihe von Toxinen, die von verschiedenen Dinoflagellaten (Meeresplankton) stammen und für diarrhetische Schalentier-Vergiftungen verantwortlich gemacht werden. Okadainsäure inhibiert die katalytischen Untereinheiten der Serin-Threonin-Phosphatasen PP1, PP2A und PP3 im niederen nanomolaren Bereich (IC<sub>50</sub>-Werte für PP1: 10-50 nM; PP2A: 0.5 nM; PP3: 4 nM), ist in der Lage, Apoptose zu induzieren, und gleicht insofern Tautomycin.<sup>[48]</sup>



**Abbildung 1.8:** Von potenten Naturstoffen abgeleitete, spiroketalenthaltende Modellverbindungen 26 und 27, welche die biologische Aktivität ihrer „Stamm-Moleküle“ aufweisen.<sup>[53, 55]</sup>

In der Gruppe um Mitsuhashi wurde basierend auf der CD-Spiroketal-Einheit der Okadinsäure eine kleine Bibliothek von 10 Spiroketalstrukturen in Lösung synthetisiert.<sup>[55]</sup> Darunter befanden sich zwei Spiroketale (z. B. **27**), die bei leukämischen Jurkat-Zellen

Apoptose induzierten und einen  $LC_{50}$ -Wert von  $14 \mu\text{M}$  und  $32 \mu\text{M}$  aufwiesen (Abbildung 1.8). Eine inhibitorische Aktivität gegen PP1 und PP2A konnte nicht gefunden werden ( $> 100 \mu\text{M}$ ).

Bemerkenswert ist, dass Tautomycin strukturell eine zur Okadainsäure sehr ähnliche Spiroketal-Einheit besitzt, allerdings mit umgekehrter absoluter Konfiguration in allen stereogenen Zentren.

Spiroketale eignen sich ebenfalls als Glykomimetika. So konnten Ley und Mitarbeiter zeigen, dass das Kohlenhydrat-substituierte Spiroketal **29** als Mimetikum des Tetrasaccharids Sialyl Lewis X (**28**) fungieren kann (Abbildung 1.9).<sup>[56]</sup>

Ein Sialyl Lewis X-Mimetikum hat therapeutischen Nutzen bei verschiedenen Immunkrankheiten. Es könnte die Wechselwirkung zwischen Sialyl Lewis X und dem Glykoprotein E-Selectin blockieren und einer übermäßig starken Immunantwort bei Entzündungen, die durch gewebsbedingte Verletzungen hervorgerufen wurden, entgegenwirken.

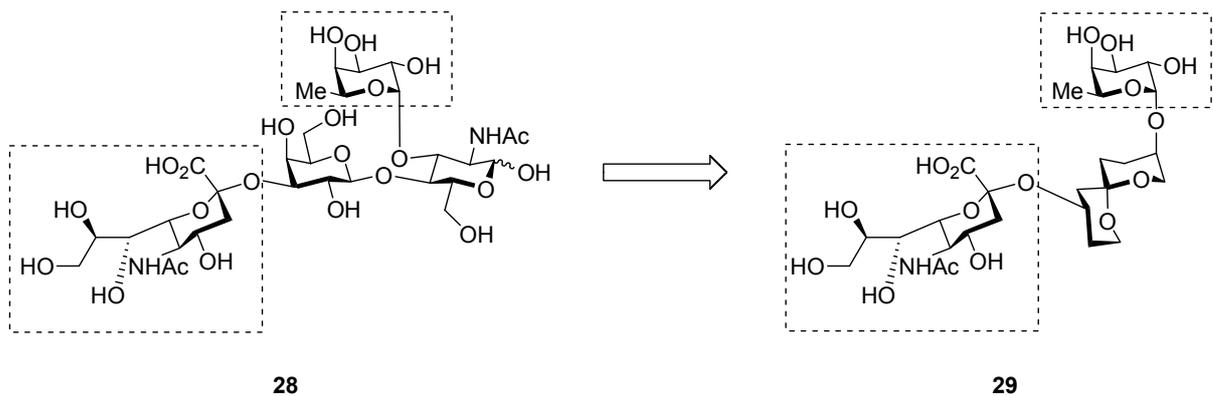


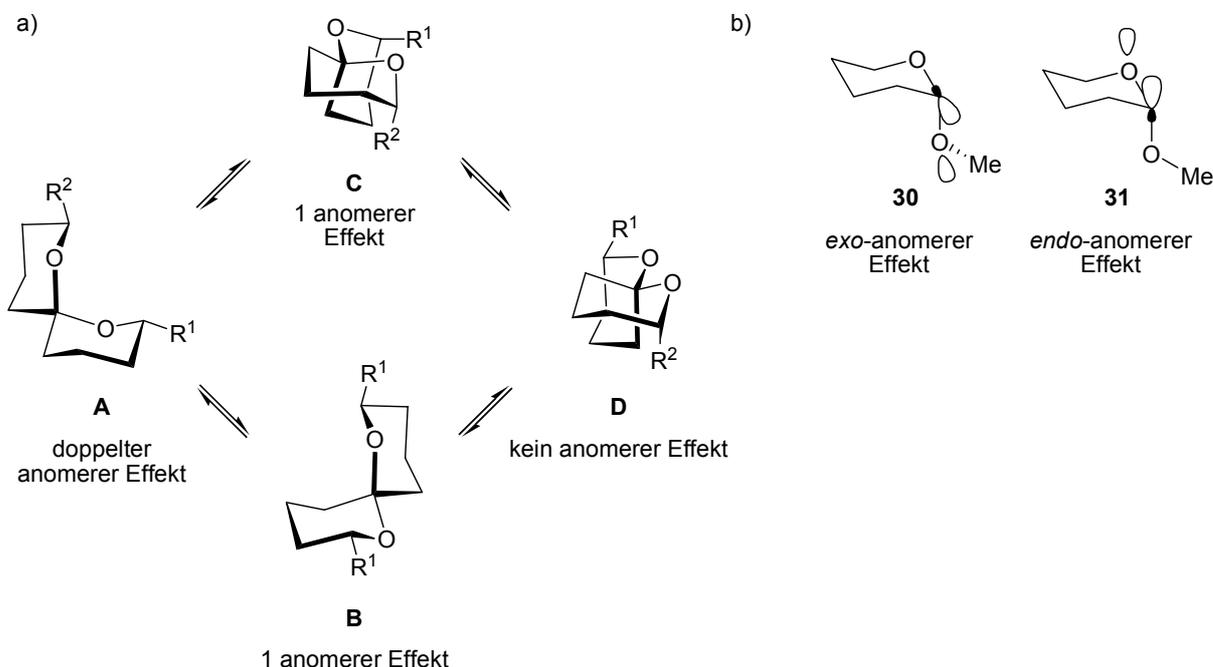
Abbildung 1.9: Spiroketal **29** als Glykomimetikum abgeleitet von Sialyl Lewis X (**28**).<sup>[56]</sup>

## 1.2.3 Synthese von Spiro[5.5]ketalen

### 1.2.3.1 Stereochemische Aspekte

Die Synthese und die Analyse der bevorzugten Konformation der Spiro[5.5]ketalen gehört zu den am besten untersuchten aller Spiroketalen.

Drei Faktoren haben Einfluss darauf, welche Konformation bevorzugt wird: (1) sterische Einflüsse, (2) der anomere Effekt und (3) intramolekulare Wasserstoff-Brückenbindungen. Von carbozyklischen Systemen weiß man, dass die Substituenten aus sterischen Gründen bevorzugt in äquatoriale Position stehen und entsprechend die Konformation beeinflussen. Im Fall der Spiroketalen sind die sterischen Einflüsse allerdings in Balance mit dem anomeren Effekt zu sehen, der in bestimmten Fällen auch der dominierende Faktor sein kann. Für Fälle, in denen sich die beiden Einflüsse gegenseitig verstärken, d. h. wenn der anomere Effekt maximiert ist und die 1,3-diaxiale Wechselwirkungen minimiert sind, lässt sich eine sichere Vorhersage der molekularen Konformation machen. Vorhersagen werden aber schwieriger, wenn dies nicht gegeben ist. Für unsymmetrisch substituierte Spiroketalen sind vier Sessel-Konformationen denkbar (Schema 1.4).



**Schema 1.4:** a) Sessel-Konformationen von unsymmetrisch substituierten Spiro[5.5]ketalen. b) Elektronische Begründung für den anomeren Effekt, erklärt an einem axial methoxysubstituierten Tetrahydropyran.

Für den unsubstituierten Fall wurde gezeigt<sup>[57]</sup> und ist auch allgemein akzeptiert, dass Konformation **A** das stabilste Konformer für dieses Ringsystem ist. Dies wird durch eine Maximierung des anomeren Effekts begründet.

Die Ursachen für den anomeren Effekt waren für lange Zeit umstritten. Mittlerweile hat sich die Meinung durchgesetzt, dass der Grund in einer n- $\sigma^*$ -Stabilisierung liegt.<sup>[58]</sup> Dieser liegt eine stabilisierende Überlappung der freien Elektronenpaare des Ring-Sauerstoffs mit der *exo*-zyklischen C-O-Bindung zugrunde. Eine optimale Stabilisierung wird erreicht, wenn beide Orbitale in einer antiperiplanaren Anordnung verweilen.

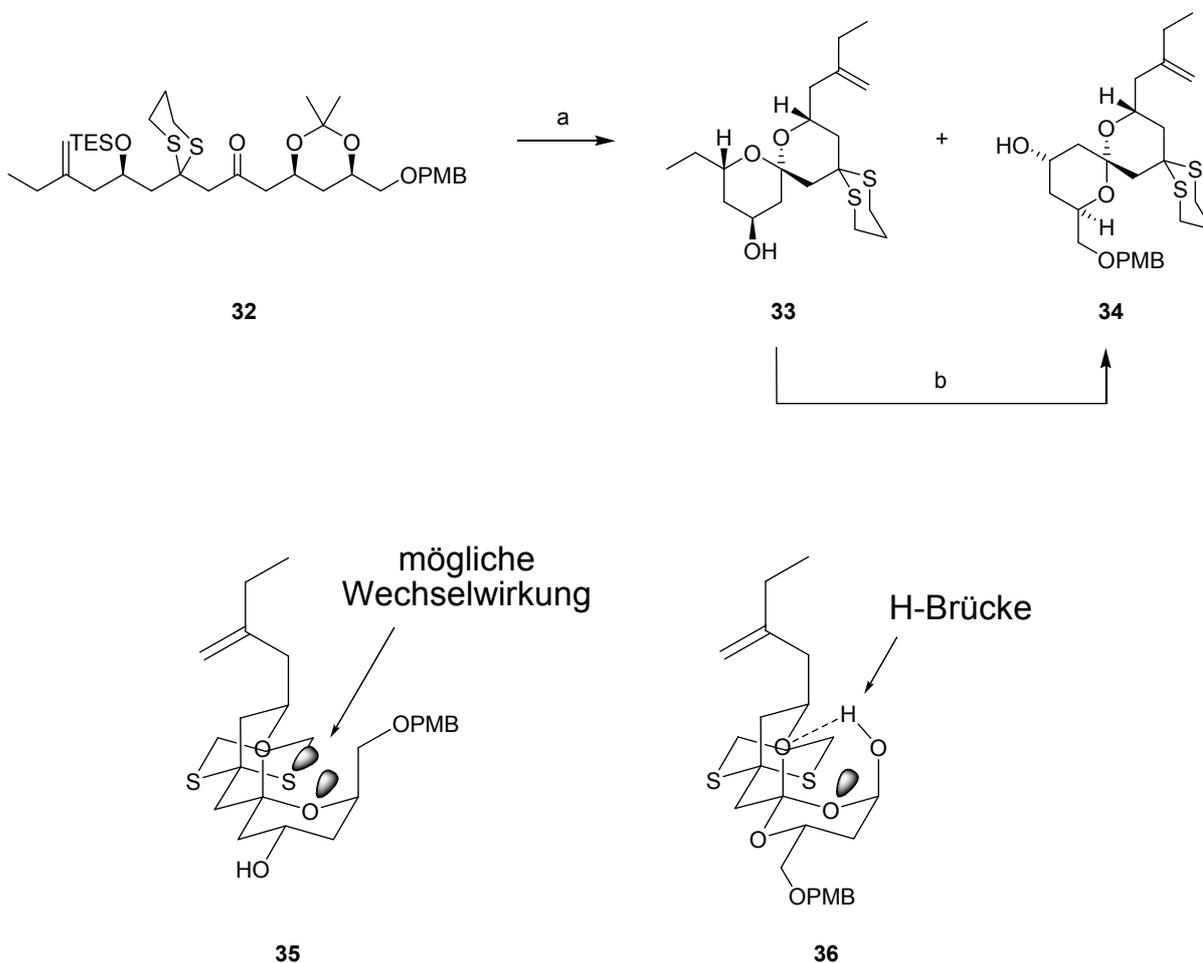
Der anomere Effekt lässt sich generell in zwei Komponenten unterteilen: einer *exo*-Komponente **30**, in der die Überlappung zwischen einem nicht-bindenden Sauerstoff-Orbital („Donor“) und einem  $\sigma^*$ -Orbital der Ring-C-O-Bindung („Akzeptor“) stattfindet, und einer *endo*-Komponente **31**, bei der es sich um eine Überlappung des nicht-bindenden Orbitals des Ring-Sauerstoffs („Donor“) mit dem  $\sigma^*$ -Orbital der Nicht-Ring-C-O-Bindung („Akzeptor“) handelt (Schema 1.4).

Letztlich ist entscheidend, dass es in Tetrahydropyranen bei einer C-O-Bindung in 2-Position eine starke Bevorzugung für eine axiale Orientierung gibt, die einen entscheidenden Einfluss auf die Konformation der Spiroketale ausübt. Dies ist gültig für natürlich vorkommende Spiroketale und für thermodynamisch kontrollierte, säure-katalysierte Spirozyklisierungen von Dihydroxyketonen oder vergleichbaren Ausgangsverbindungen.

Für die große Mehrzahl der in Naturstoffen vorkommenden Spiro[5.5]ketale beobachtet man eine bisaxiale Anordnung der C-O-Bindungen (Konformer **A**), die zu einer doppelten, anomeren Stabilisierung führt. 1,3-Diaxiale Wechselwirkungen und Ringspannungen in Makrozyklen können aber dazu führen, dass nur eine Spiro-C-O-Bindung axial orientiert ist und nur ein anomerer Effekt zum Tragen kommt (Konformer **B** und **C**).

Ein prominentes Beispiel ist das CD-Spiroketal in den Spongistatinen. Die Darstellung dieses Konformers stellt eine große Herausforderung in den zahlreichen Total- und Teilsynthesen dieses Naturstoffes dar.<sup>[51, 52]</sup> Häufig bediente man sich der Möglichkeit zur Ausbildung von intramolekularen Wasserstoff-Brückenbindungen. Insbesondere axial orientierte Hydroxy-Funktionen sind in der Lage, eine Wasserstoff-Brückenbindung zur 1,3-diaxialen Spiro-C-O-Bindung auszubilden. Entsprechend dem Lösungsmittel, das die Bildung von Wasserstoff-

Brückenbindungen stark beeinflusst, kann man durch Ringöffnung und Respiroketalisierung das Verhältnis der verschiedenen Konformere steuern. Ley und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die Zyklisierung von **32** unter sauren, wässrigen Bedingungen in einem Verhältnis von 80 / 20 zugunsten des ungewünschten Spiroketalis **33** resultiert (Schema 1.5).<sup>[59]</sup> Durch Reduzierung der wässrigen Säure und Verwendung einer Lewissäure gelingt es, das Verhältnis auf 31 / 69 zugunsten von **34** zu verschieben. Zwei Gründe wurden zur Erklärung dieses Phänomens herangezogen. Zum einen kommt es bei Konformer **35** zu einer unvorteilhaften Wechselwirkung zwischen den freien Elektronenpaaren des Dithian-Schwefels und des Spiro-Sauerstoffs, zum anderen kann **36** eine Wasserstoff-Brückenbindung zur Stabilisation ausbilden.



**Schema 1.5:** Synthese des CD-Spiroketalis der Spongistatine unter Ausnutzung einer intramolekularen Wasserstoff-Brückenbindung.<sup>[59]</sup>

a) 10%  $\text{HClO}_4$  (aq),  $\text{MeCN-CH}_2\text{Cl}_2$ , Raumtemp., 30 min, 98%, 33 / 34 = 80 / 20; b) 3.5%  $\text{HClO}_4$  (aq),  $\text{Ca}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$  (5.0 Äquiv.),  $\text{MeCN-CH}_2\text{Cl}_2$ , Raumtemp., 18 h, 84%, 33 / 34 = 31 / 69.

### 1.2.3.2 Strategien zur Synthese von Spiro[5.5]ketalen

Wenngleich es mittlerweile viele Strategien zur Synthese von Spiroketalen gibt, so ist die säurekatalysierte Zyklisierung von Dihydroxyketonen oder vergleichbaren Äquivalenten die dominierende. Die meisten Verbesserungen, die in der Spiroketal-Synthese in den letzten 20 Jahren aufgekommen sind, beziehen sich auf einen effizienteren, in der Regel stereoselektiven Zugang zu Dihydroxyketonen. Nur wenige alternative Wege wurden gefunden, die nicht eine C-O-Bindungsbildung zur Zyklisierung des zweiten Rings ausnutzen.

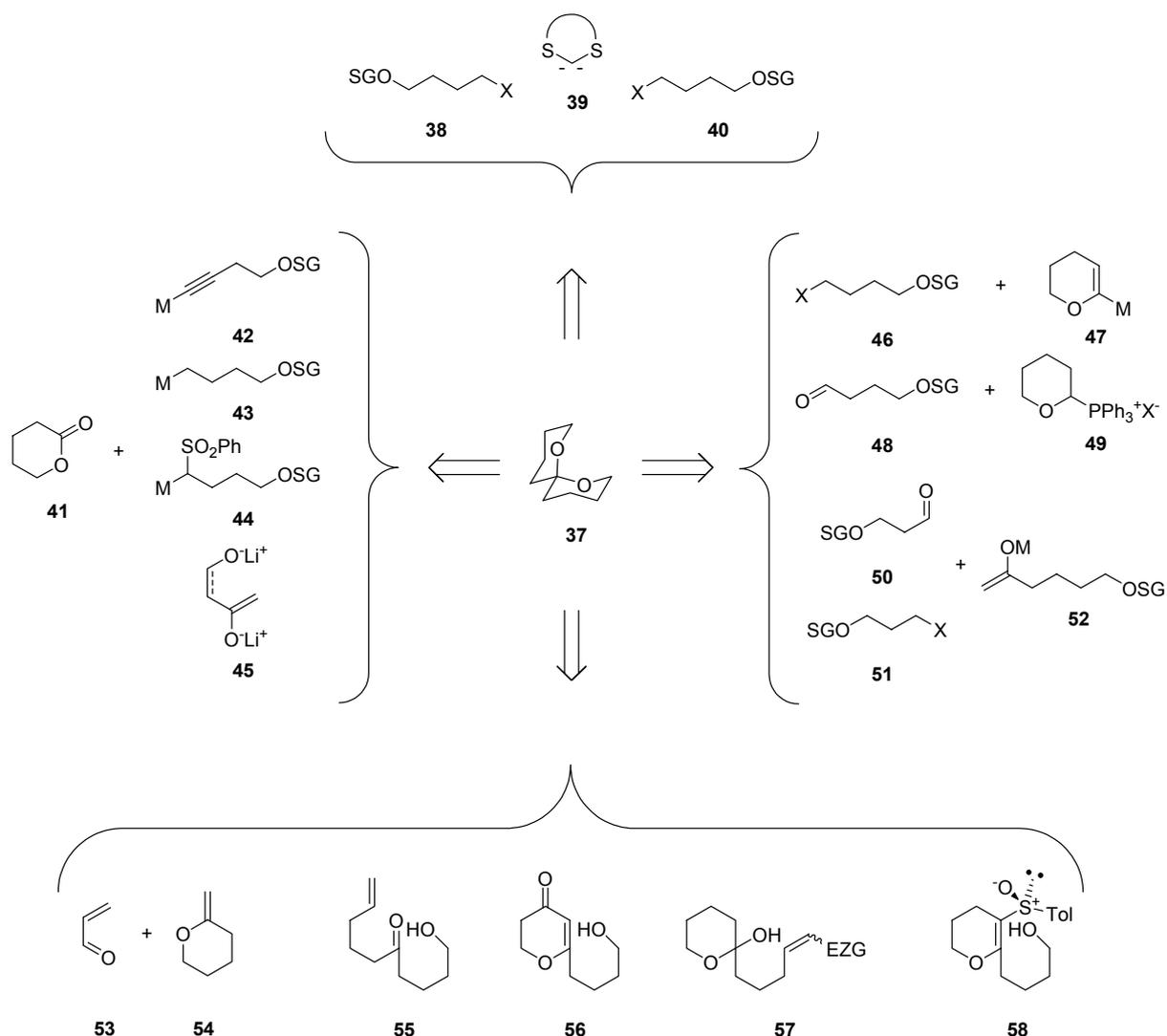
Im Folgenden soll eine generelle Übersicht über die populärsten und zuverlässigsten Synthesewege zu Spiro[5.5]ketalen gegeben werden. Für Beispiele zu den einzelnen Routen und für alternative Strategien wird auf mehrere Übersichtsartikel<sup>[38, 39]</sup> und einzelne aktuelle Publikationen verwiesen.<sup>[60, 61]</sup>

Die säurekatalysierte Zyklisierung von Dihydroxyketonen oder entsprechenden Äquivalenten ist ein ausgesprochen einfach durchzuführender Vorgang. Die Spiroketalisierung verläuft in der Regel spontan und benötigt nicht, wie bei der Ketalisierung sonst üblich, Wasser-entziehende Maßnahmen. Dies spricht dafür, dass es einen großen thermodynamischen Unterschied zwischen Dihydroxyketonen und Spiroketalen geben muss, viel größer als bei einer intermolekularen Reaktion. Es kann sogar oft schwierig sein, die Spiroketalisierung zu unterdrücken.

Acylanion-Äquivalente sind ideale Reagenzien, zwei Hydroxy-Fragmente an eine maskierte Carbonyl-Funktion zu binden. Häufig genutzt wird die Dithian-Strategie, welche eine nukleophile Substitution an Alkylhalogenide (**38**) oder Epoxide durch metallierte Dithiane / Dithiolane **39** beinhaltet (Schema 1.6).<sup>[62]</sup>

Die Addition von Acetylid-Anionen **42** an  $\delta$ -Laktone **41** ist ebenfalls eine zuverlässige Methode, Dihydroxyketone zu generieren. Auf diese Weise lassen sich auch leicht ungesättigte Spiroketal-Gerüste aufbauen, wie sie häufig in Naturstoffen vorkommen. Die Wahl des Nucleophils ist aber nicht auf Acetylid-Anionen beschränkt. Nicht-stabilisierte Organometall-Verbindungen **43**, wie z. B. Lithium oder Grignard-Reagenzien, und stabilisierte Organometall-Verbindungen, wie z. B.  $\alpha$ -Sulfonyl- /  $\alpha$ -Sulfinyl-Carbanionen **44** oder Enolat-Anionen **45**, ergeben hohe Ausbeuten in der Synthese von Spiroketalen.

Ähnlich wie die Lakton-Strategie gehen auch andere Synthesewege von einem intakten Ring aus, um die Komponenten für den zweiten Ring zu addieren und anschließend eine säurekatalysierte Zyklisierung herbeizuführen. Ein weiteres Beispiel hierfür ist die Addition von metallierten, zyklischen Vinylethern **47** an elektrophile Halogenide **46** oder Epoxide. In diesem Zusammenhang ist auch die Verwendung von Wittig- und Horner-Wittig-Reaktionen zu nennen. Die Phosphonium-Salze **49**, aber auch Sulfonyl-stabilisierte Carbanionen reagieren mit  $\gamma$ -Hydroxyaldehyden **48** zu Vinylethern, die unter sauren Bedingungen leicht zu Spiroketalen zyklisieren.



**Schema 1.6:** Schematische Zusammenfassung verschiedener Synthesestrategien zur Synthese von Spiro[5.5]ketalen (X = Halogen oder entsprechend gute Abgangsgruppe; SG = Schutzgruppe; M = Metall; EZG = elektronenziehende Gruppe).

Die Reaktion von  $\delta$ -Hydroxyenolaten **52** mit  $\beta$ -Hydroxyaldehyden **50** ist ein zuverlässiger Weg, um zu Dihydroxyketonen zu gelangen. Asymmetrische Versionen der Aldolreaktion sind beliebt, um einen stereoselektiven Zugang zu Spiroketalen zu erhalten. Natürlich können auch die Enolate **52** mit  $\gamma$ -Hydroxyhalogeniden **51** zu Dihydroxyketonen reagieren.

Strategien, die nicht auf einer internen Ketalisierung beruhen, sind z. B. intramolekulare, konjugierte Additionen, wie sie in den Verbindungen **56**, **57** und **58** möglich sind. Insbesondere die 1,4-Addition an ungesättigte Ketone **56** ist die bevorzugte Strategie zum Aufbau von 4-Hydroxyspiroketalen.

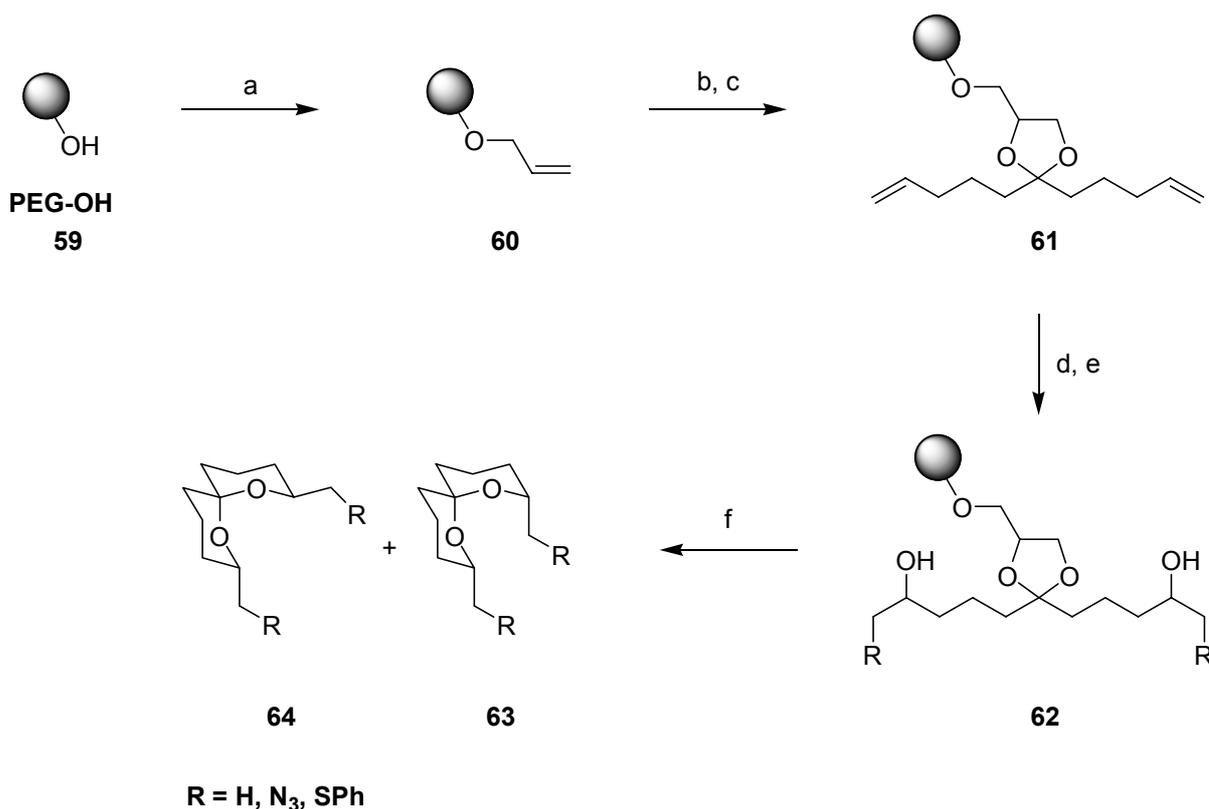
Ähnlich zur konjugierten Addition ist der folgende Weg: Olefinische Hemiacetale oder deren Vorgänger, die Hydroxyketone **55**, können zu Spiroketalen zyklisieren, wenn die terminale Doppelbindung durch Reagenzien wie *N*-(Phenylseleno)phthalimid / ZnCl<sub>2</sub>, Phenylselenenylchlorid oder Quecksilber(II)-Salze aktiviert wird.

Ein sehr effizienter und direkter Zugang zu Spiroketalen ist die Hetero-Diels-Alder-Reaktion von Vinylethern **54** mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen **53**. Selbst asymmetrische Versionen sind bereits mit Hilfe von chiralen Lewis-Säuren durchgeführt worden.

#### 1.2.4 Kombinatorische Synthese von Spiroketalen

Die Durchführbarkeit der Synthese von Spiro[5.5]ketalen am polymeren Träger konnte von Ley und Mitarbeitern 2001 unter Beweis gestellt werden.<sup>[63]</sup> Lösliches Polyethylenglykol (PEG-OH) **59** wurde unter basischen Bedingungen allyliert und anschließend dihydroxyliert (Schema 1.7). Mit saurem Ionenaustauscherharz gelang die Ketalisierung mit Undeca-1,10-dien-6-on zu Verbindung **61**. Epoxidierung und Ringöffnung durch drei verschiedene Nukleophile (H<sup>-</sup>, N<sub>3</sub><sup>-</sup>, PhS<sup>-</sup>) ergaben das Polymer-gebundene Diol **62**. Mit saurem Ionenaustauscherharz konnte der Ketal-Linker gespalten und die Dihydroxyketone zu den Spiroketalen **63** und **64** zyklisiert werden. Allerdings wurden nur drei verschiedenen Spiroketale in sehr unterschiedlicher Reinheit und Ausbeute synthetisiert.

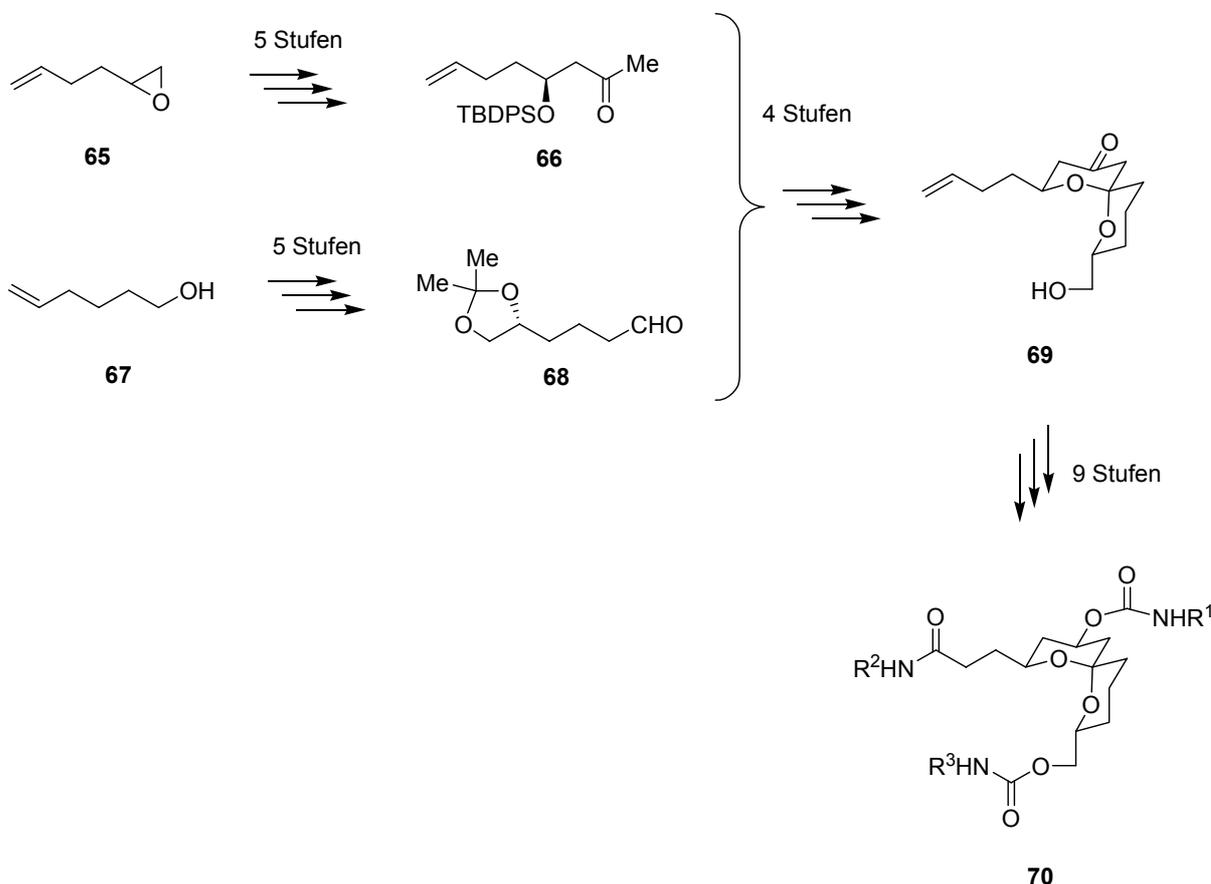
Der Beweis, dass die gewählte Strategie zum Aufbau von Bibliotheken geeignet ist, konnte mit lediglich drei Verbindungen nicht erbracht werden. Außerdem ist offensichtlich, dass ein nicht-stereoselektiver Zugang schon bei symmetrisch substituierten Spiroketalen zu Diastereomergemischen führt.



**Schema 1.7:** Racemische Synthese von symmetrisch substituierten Spiro[5.5]ketalen an einem löslichen polymeren Träger.<sup>[63]</sup> (PEG = Polyethylenglykol)  
 a) KH, (Allyl)Br, THF; b) OsO<sub>4</sub>, NMO, Aceton, H<sub>2</sub>O; c) Keton, Amberlite IRA-118H; d) *m*-CPBA, CHCl<sub>3</sub>; e) Nukleophil (verschiedene Bedingungen); f) Aceton, IRA-118H. (NMO = *N*-Methylmorpholinoxid, *m*-CPBA = *m*-Chlorperbenzoesäure)

Inspiziert von den beeindruckenden biologischen Aktivitäten spiroketalenthaltender Naturstoffe und von ihnen abgeleiteter kleiner Moleküle synthetisierten die Mitarbeiter um Porco 2002 in paralleler Arbeitsweise 17 Spiroketale.<sup>[64]</sup> Ausgehend von Epoxid **65** und Alkohol **67** wurden in Lösung über jeweils fünf Stufen das Keton **66** und der Aldehyd **68** synthetisiert (Schema 1.8). Beide Bausteine dienten als Grundlage des über weitere vier Stufen stereoselektiv synthetisierten Spiroketals **69**, das in den Folgeschritten als Grundgerüst für drei Diversifikationen genutzt wurde. In neun Stufen gelang mit Hilfe von Polymergebundenen Reagenzien und Scavengern die Anknüpfung verschiedener Amine und Aminosäuren.

Eine Erweiterung der Bibliothek, wie angekündigt, ist bis heute nicht erfolgt. Auch wird nichts über die biologische Aktivität der synthetisierten Spiroketale **70** berichtet, die als viel versprechende Antagonisten von Protein-Protein-Interaktionen beschrieben wurden.

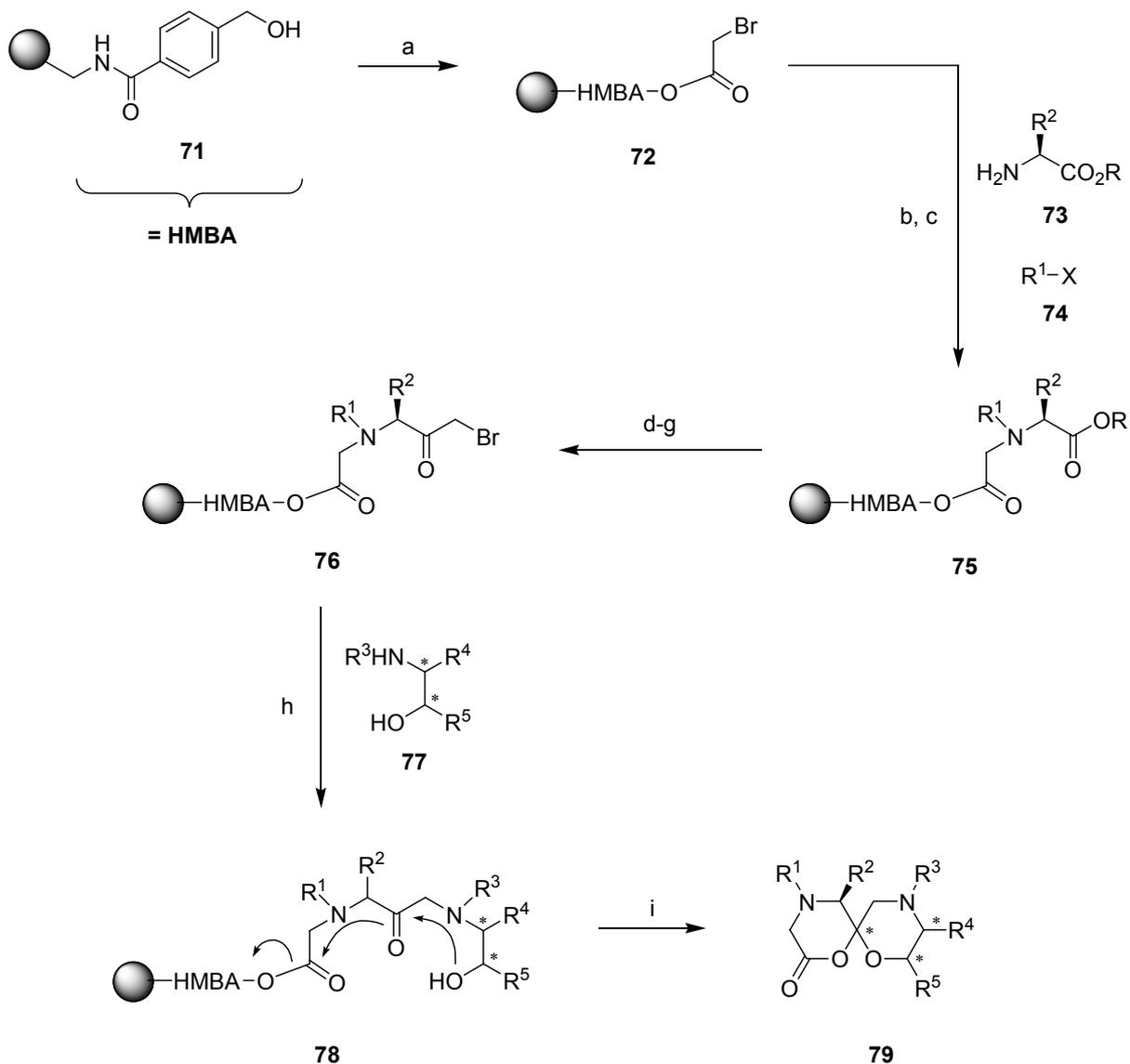


**Schema 1.8: Stereoselektive Synthese von Spiro[5.5]ketalen in Lösung, teilweise unterstützt durch Polymer-gebundenen Reagenzien und Scavenger.<sup>[64]</sup>**

Im Jahr 2003 berichteten Bartlett und Mitarbeiter über die Festphasensynthese von 14 spirozyklischen KetalLaktonen.<sup>[65]</sup> Polystyrolharz ausgestattet mit einem Hydroxymethylbenzoesäure(HMBA)-Anker **71** wurde mit Bromessigsäure beladen und mit verschiedenen Aminosäureestern **73** gekuppelt (Schema 1.9). Die Acylierung oder Sulfonylierung des Amid-Stickstoffs resultierte in den am Polymer gebundenen Diester **75**. Über vier Stufen gelingt die Umsetzung des Esters **75** zum Bromoketon **76**. Nukleophile Substitution durch verschiedene Pseudoephedrine **77** liefert Alkohol **78**, der unter basischen Bedingungen unter simultaner Spaltung des Linkers zum spirozyklischen KetalLakton **79** weiterreagiert. Die bityklischen Produkte werden als reine Stereoisomere in akzeptabler bis

guter Gesamtausbeute erhalten (9-36%). Aufgrund der Zyklisierung-Abspaltungs-Strategie („Cyclic-Release“) wird direkt nach Abspaltung eine Reinheit von 72-91% erreicht.

Allerdings wurden keine Angaben über die biologischen Aktivitäten der erhaltenen Verbindungen gemacht.



R = *t*-Bu, allyl; R<sup>1</sup> = Ts, Ac, Bz; R<sup>3</sup> = Me, Bn; R<sup>4</sup> = Me; R<sup>5</sup> = Ph

**Schema 1.9:** Stereoselektive Festphasen-Synthese von Spiro[5.5]ketalen durch Verwendung von chiralen  $\alpha$ -Aminosäuren und  $\beta$ -Aminoalkohole.<sup>[65]</sup>

a) BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, DIC, DMAP, DMF; b) Aminosäureester 73, DMSO; c) R<sup>1</sup>-Cl, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d) R = *t*-Bu: TFA : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1 : 1; R = allyl: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, NMM, AcOH, CHCl<sub>3</sub>; e) IBCF, NMM, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; f) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O; g) HBr, Et<sub>2</sub>O; h) Aminoalkohol 77, NaI, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, THF; i) TMG, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.  
(DIC = Diisopropylcarbodiimid, DMAP = *N,N*-Dimethylaminopyridin, TFA = Trifluoressigsäure, NMM = *N*-Methylmorpholin, IBCF = Isobutylchloroformat, TMG = 1,1,3,3-Tetramethylguanidin)

## 2 Aufgabenstellung

Für die Forschung auf dem Gebiet der chemischen Biologie und der medizinischen Chemie hat sich die Festphasensynthese im Postgenomzeitalter zu einer der Schlüsseltechnologien entwickelt, um Substanzbibliotheken mit vorbestimmtem Profil und Eigenschaften aufzubauen. Der Erfolg auf diesem Gebiet hängt entscheidend davon ab, ob die grundlegende chemische Struktur der Verbindungen für die Natur von Bedeutung ist. Aus diesem Grund sollte sie biologisch validiert sein<sup>[7]</sup> und/oder sogenannte biologisch privilegierte Teilstrukturen aufweisen, d. h. Strukturen, die es den Bibliotheksmitgliedern ermöglichen, an mehrere verschiedene Proteine zu binden.<sup>[6]</sup>

Die Voraussetzung der biologischen Validierung ist für biologisch aktive Naturstoffe erfüllt, die als durch die Evolution selektierte Liganden für strukturell konservierte, jedoch genetisch mobile Proteindomänen betrachtet werden können.<sup>[7]</sup> Dieses Erkenntnis impliziert, Naturstoff-basierte Substanzbibliotheken aufzubauen, welche zum einen viel versprechende Startpunkte für die chemische Biologie wären, zum anderen zu einer effizienteren Entwicklung von „Hits“ und Leads“ in der medizinischen Chemie beitragen könnten.<sup>[4]</sup>

Spiro[5.5]ketale sind häufig auftretende Strukturelemente in vielen wichtigen Naturstoffen mit unterschiedlicher biologischer Aktivität. Herausragende Beispiele sind die Spongistatine oder die Okadainsäure (Abbildung 1.8). Bemerkenswerter Weise behalten strukturell vereinfachte, aber charakteristische, von Naturstoffen abgeleitete Spiroketale ihre biologische Aktivität (Abbildung 2.1),<sup>[53, 55]</sup> so dass die grundlegende Spiroketalstruktur für die Entwicklung von Naturstoff-basierten Bibliotheken geeignet ist.

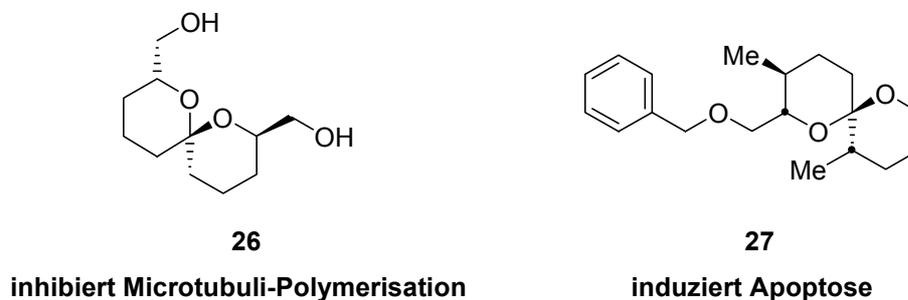
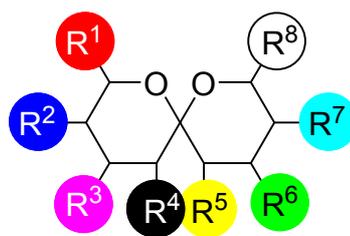


Abbildung 2.1: Von Naturstoffen abgeleitete Spiroketale mit biologischer Aktivität.

Aufbauend auf diesen Befunden ist es das Ziel dieser Arbeit, eine Spiro[5.5]ketal-Bibliothek an der Festphase zu synthetisieren. Da dies zuvor noch nicht erreicht wurde, muss eine Synthesesequenz gefunden werden, die für die Festphasenchemie zugänglich ist, in möglichst wenigen Schritten effizient das Spiroketalgerüst aufbaut und ein Maximum an Diversität ermöglicht. Idealerweise ermöglicht die Strategie, verschiedene funktionelle Gruppen an allen acht möglichen Positionen des Molekülgrundgerüsts einzufügen (Abbildung 2.2).



80

**Abbildung 2.2: Mögliche Diversifikationsstellen am Spiro[5.5]ketal-Grundgerüst.**

Die Einführung funktioneller Gruppen am aliphatischen Grundgerüst bedingt die Erzeugung stereogener Zentren, die wiederum Einfluss auf die Bildung der möglichen Spiroketal-Konformere haben werden. Um nicht am Ende der Synthese komplexe Diastereomeregemische zu erhalten, ist es nötig, die Stereochemie an den Kohlenstoffen, welche die funktionellen Gruppen tragen, zu kontrollieren. Deren Einfluss auf den stereogenen Spiro-Kohlenstoff und damit auf die Bildung eines der vier denkbaren Konformere (Schema 1.4) soll untersucht werden. Eine Variation der Stereochemie könnte, wie am Beispiel der Spiroketale von Tautomycin und Okadainsäure verdeutlicht wurde (vgl. Kapitel 1.2.2), einen entscheidenden Einfluss auf die biologische Wirkung der synthetisierten Spiroketale haben und ist als Diversifikationselement mit aufzunehmen. Insgesamt soll die Synthesestrategie den Zugang zu mittelgroßen Bibliotheken von bis zu 200 Verbindungen ermöglichen.

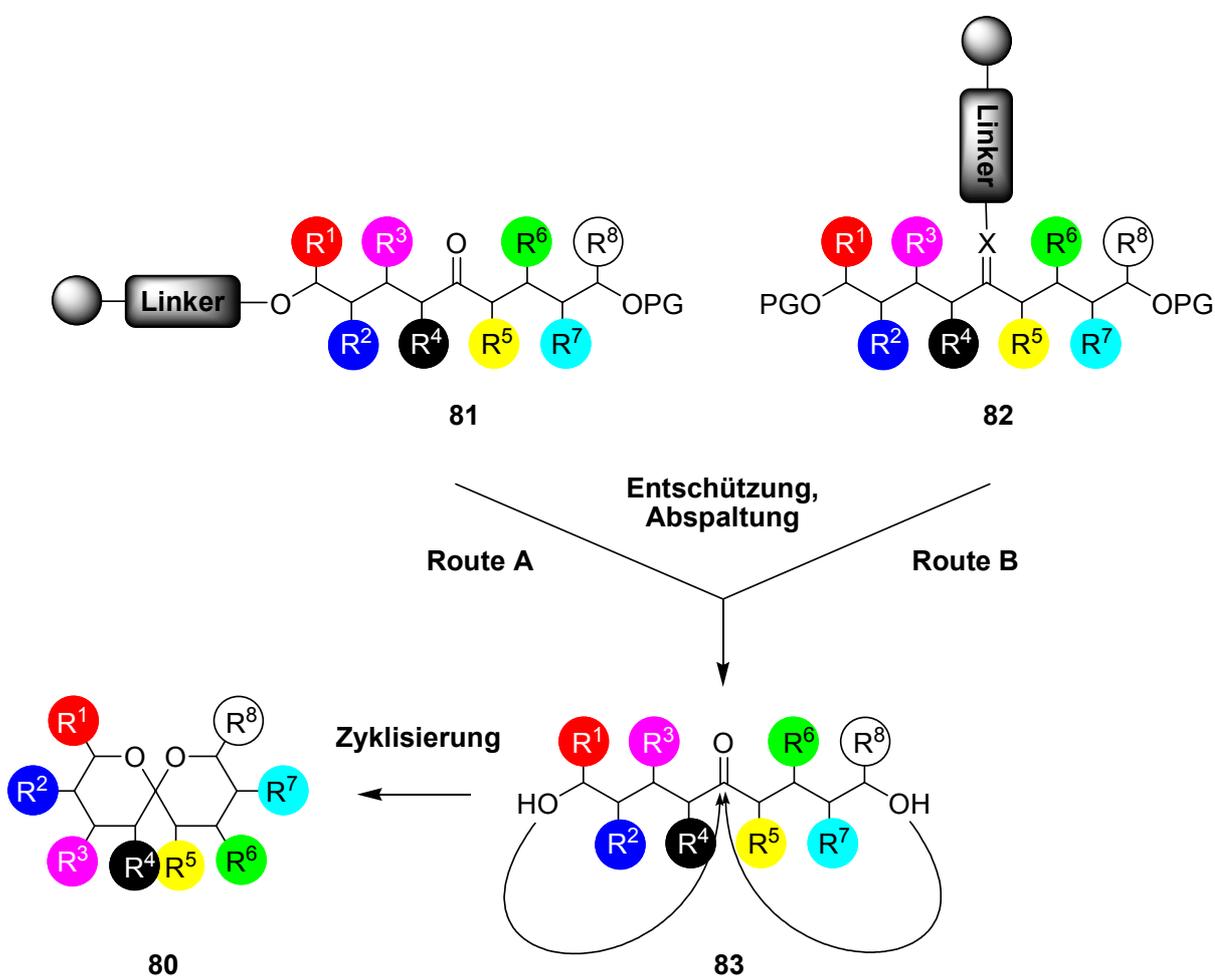
Basierend auf den Erfolgen der Arbeitsgruppen um Mitsuhashi<sup>[55]</sup> und Uckun<sup>[53]</sup> und auf der Tatsache, dass Spiro[5.5]ketale eine häufig vertretende Teilstruktur in potenten Naturstoffen mit unterschiedlichen Funktionen sind, besteht Grund zur Annahme, dass eine Spiro[5.5]ketal-Bibliothek Modulatoren für unterschiedliche Proteine beinhalten wird. Aus diesem Grund ist ein weiteres Ziel dieser Arbeit, die synthetisierten Bibliotheksmitglieder in breit angelegten *in vitro* und *in vivo* Assays auf ihre biologische Wirkung zu testen. Die

publizierten Ergebnisse legen nahe, dass die synthetisierten Bibliotheksmitglieder insbesondere Einfluss darauf nehmen könnten, den Aufbau des Tubulin-Zytoskelets zu stören sowie Apoptose zu induzieren. Angeregt durch Tautomycin und Okadainsäure ist auch die Suche nach spezifischen Phosphatase-Inhibitoren von hohem Interesse.

### 3 Spezieller Teil

Mit der Vorgabe eine effiziente und möglichst flexible Strategie zur Synthese von Spiro[5.5]ketalen zu entwerfen, um ein Maximum an Diversität zu ermöglichen, schied die Möglichkeit, eine Spiroketal-Grundstruktur mit vorgegebenen funktionellen Gruppen in Lösung zu synthetisieren und am polymeren Träger weiter zu derivatisieren, aus.

Ein schrittweiser, modularer Aufbau des Spiroketals an der Festphase ermöglicht maximale Diversität und Variation der Stereochemie. In einem solchen Ansatz ist es möglich, die nicht-zyklisierte, lineare Struktur an einem der beiden Spiro-Sauerstoffe (**81**) oder am Spiro-Kohlenstoff (**82**) mit dem polymeren Träger zu verankern (Schema 3.1).



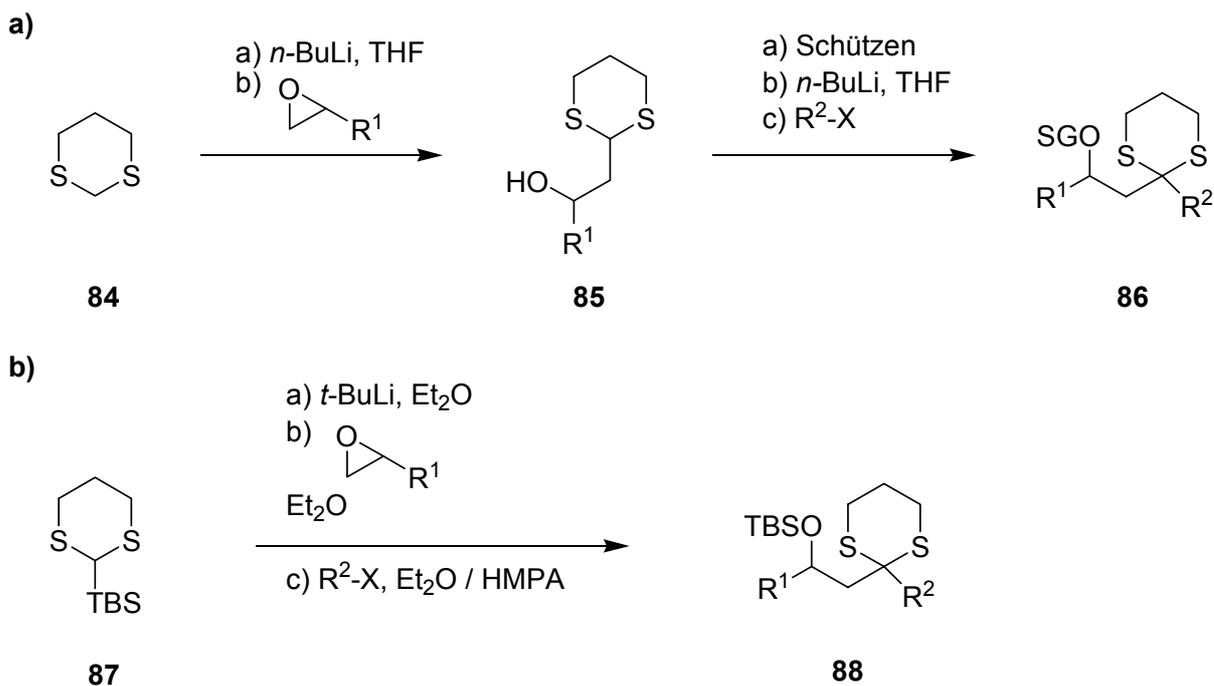
Schema 3.1: Abspaltungs-Zyklisierungs-Strategie zur Synthese von Spiroketalen an der Festphase.

Am Ende der Synthese kann die Abspaltung vom Anker als auch die Zyklisierung zum Spiroketal in einem Schritt erfolgen, wenn die Schutzgruppe des zweiten bzw. beider Spirosauerstoffe zuvor oder besser gleichzeitig entfernt werden. Die Vorteile dieser Abspaltungs-Zyklisierungs-Strategie liegen darin, dass keine derivatisierbaren, funktionellen Gruppen für die Verankerung am polymeren Träger reserviert werden müssen und außerdem eine erleichterte Reinigung der Produkte zu erwarten ist. Zwar werden im letzten Syntheseschritt von der Festphase auch Nebenprodukte zusammen mit dem gewünschten Vorprodukt abgespalten, zyklisieren kann aber nur die gewünschte Verbindung. Zusätzlich sollten die nicht-zyklisierten Verunreinigungen aufgrund ihrer größeren Polarität einfach von dem unpolaren, zyklisierten Produkt abzutrennen sein.

## 3.1 Die Dithian-Route

### 3.1.1 Prinzipien der Dithian-Chemie

Die Verwendung 2-lithierter Dithiane als Acylanion-Äquivalente zur Synthese von C-C-Bindungen geht auf eine Entwicklung zurück, die bereits 1965 durch Arbeiten von Corey und Seebach begründet wurden.<sup>[66]</sup> Die effiziente und konvergente Synthese von teilweise bzw. komplett geschützten Aldoladdukt-Verbindungen durch Verwendung von Epoxiden als elektrophile Reagenzien macht sie zur attraktiven Alternative zur klassischen Aldol-Reaktion. Aber auch die einfache Alkylierung mit Alkyl- oder Arylhalogeniden ist eine effiziente Methode geschützte Ketone aufzubauen. In der Spiroketal-Synthese wurde die Dithian-Chemie erstmals von Evans in der Synthese von Calcimycin eingesetzt<sup>[67]</sup> und fand seitdem zahlreiche Nachfolger.<sup>[52, 59, 68]</sup> Oftmals bestand die Strategie in diesen Synthesen darin, den Spiro-Kohlenstoff als Dithian zu maskieren und die Bausteine für den Aufbau der beiden Ringe damit zu verknüpfen. Dies kann nacheinander erfolgen, d. h. zuerst werden die Bausteine für den ersten Ring zusammengefügt, dann für den zweiten. Eine weitere Möglichkeit stellt das Eintopfverfahren, das über eine Brook-Umlagerung verläuft, dar, wie es von den Mitarbeitern um Tietze und Smith demonstriert wurde (Schema 3.2).<sup>[62, 69]</sup>

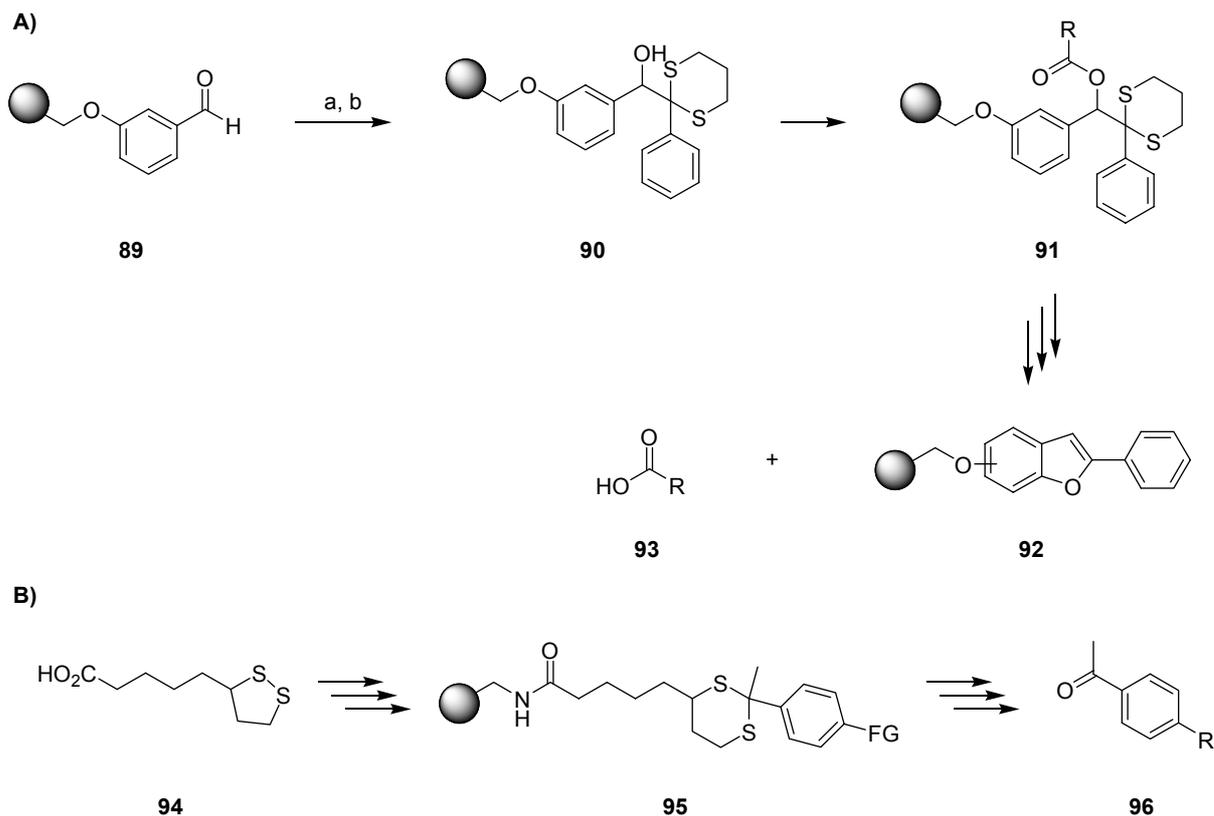


Schema 3.2: Dithian-Strategien: a) klassische, schrittweise Synthese; b) Eintopfverfahren nach Tietze und Smith. (SG = Schutzgruppe, TBS = *t*-Butyldimethylsilyl, HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriamid)

### 3.1.2 Dithiane in der Festphasen-Chemie

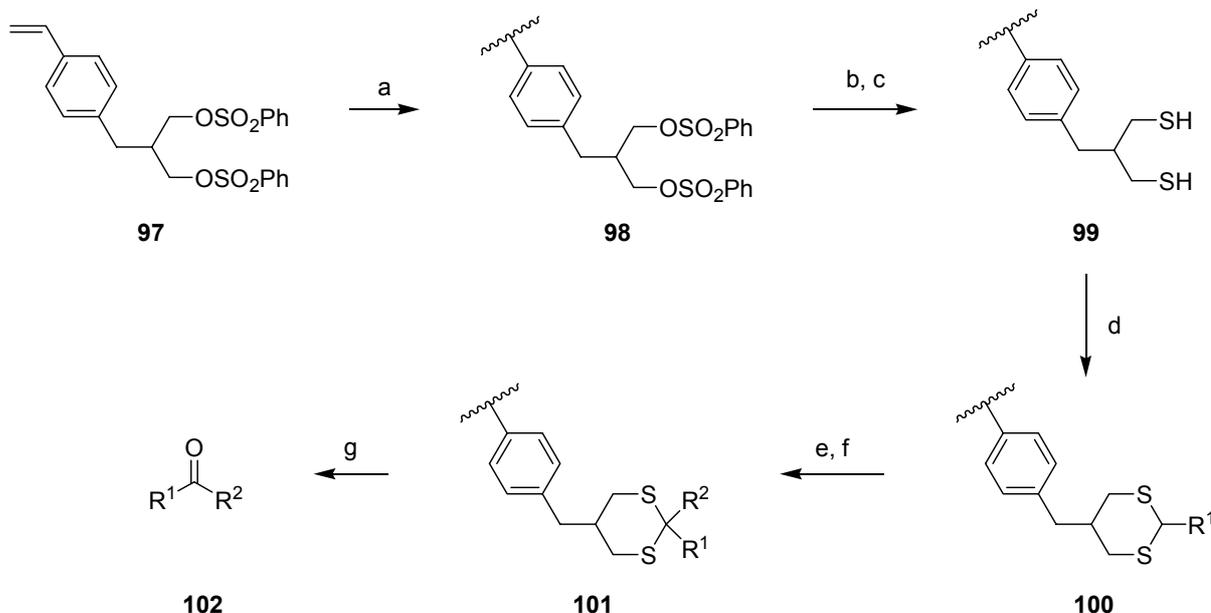
Dithianverbindungen haben erst wenig Beachtung in der Festphasenchemie erlangt. Balasubramanian und Mitarbeiter beschrieben die Addition eines lithiierten 2-Phenyl-1,3-dithians an einen immobilisierten 3-Hydroxybenzaldehyd (**89**) zur Synthese eines photolabilen „Safety-Catch“-Linkers **90** (Schema 3.3).<sup>[70]</sup>

Huwe und Künzer verwendeten einen von Liponsäure (**94**) abgeleiteten Dithian-Linker **95**, der aufgrund seiner hohen Stabilität ausschließlich zur Verankerung von Acetophenonen und deren Derivatisierung genutzt wurde.<sup>[71]</sup>



**Schema 3.3: Dithiane in der Festphasenchemie: A) als photolabiler "Safety-Catch"-Linker:**  
 a) 2-Phenyl-1,3-dithian, *n*-BuLi (3.0 Äquiv.), THF, -78 °C, 4 h;  
 b) 1 N HCl / Dioxan = 1 / 4, Raumtemp., 5 min, 91%.  
 B) als stabiler Dithian-Linker. (FG = funktionelle Gruppe)

Die Verwendung eines Polymer-gebundenen Dithians als Acylanionäquivalent gelang Bertini und Mitarbeitern durch Darstellung eines dithianfunktionalisierten Polystyrolharzes **100** (Schema 3.4).<sup>[72]</sup> Ausgehend von 1-(Chloromethyl)-4-vinylbenzol wurde das Styrol-Derivat **97** hergestellt und anschließend in einer radikalischen Polymerisation zum funktionalisierten Polystyrolharz **98** umgesetzt. Durch nukleophile Substitution der Sulfonsäureester mit Kaliumthioacetat und anschließender Reduktion wurde das thiol-funktionalisierte Polymer **99** gewonnen, das unter lewis-sauren Bedingungen mit aromatischen Aldehyden zum Polymer-gebundenen Dithian **100** führt. Dieses konnte mit *n*-Buthyllithium deprotoniert und mit verschiedenen aliphatischen Halogeniden alkyliert werden. Durch oxidative Spaltung der Dithiangruppe gelang über vier Stufen am polymeren Träger die Synthese verschiedener Ketone **102** in einer Ausbeute zwischen 58% und 93%.



**Schema 3.4:** Dithian-Polymer zur Synthese von Ketonen.<sup>[72]</sup>

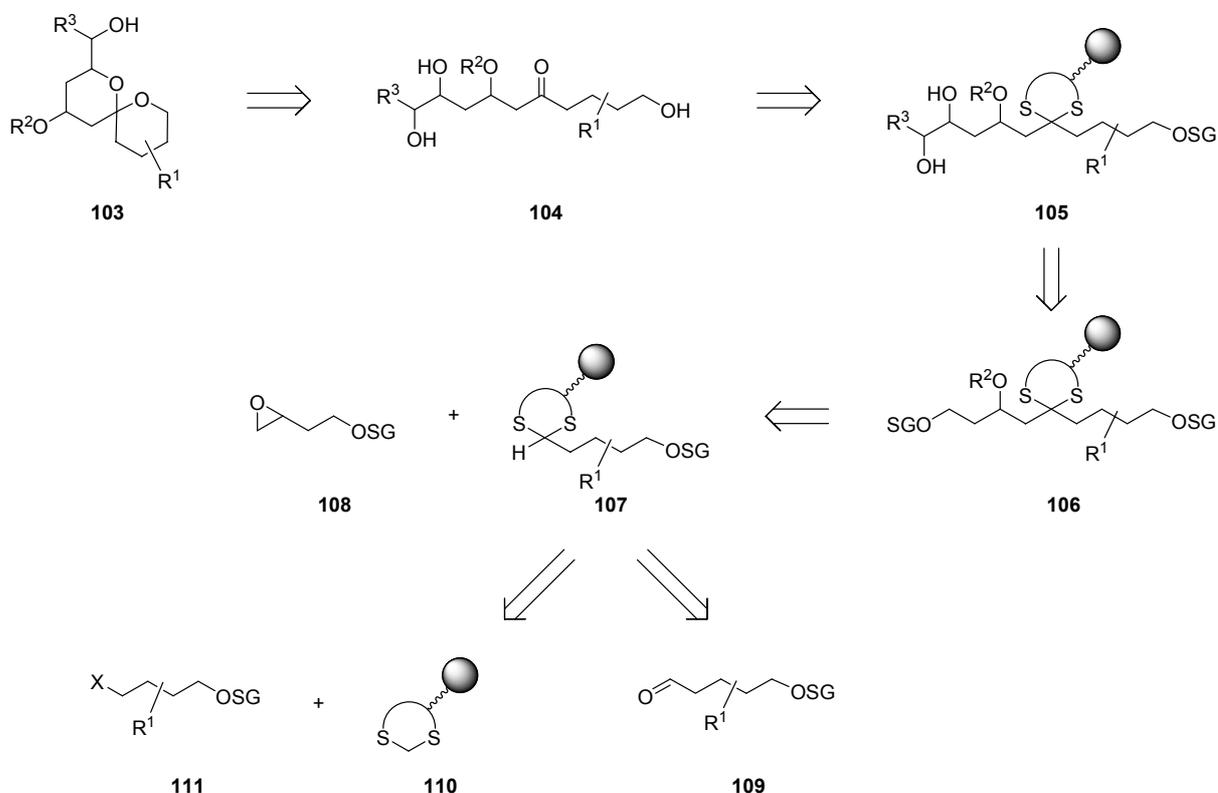
- a) Styrol, Dioxan, AIBN; b)  $\text{CH}_3\text{COSK}$ , DMF, 70 °C, 4 h; c) LAH, THF, Raumtemp., 12 h; d)  $\text{R}^1\text{CHO}$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 0 °C, 2 h; e) *n*-BuLi, THF / Hexan, -40 °C bis -25 °C, 5 h; f)  $\text{R}^2\text{Br}$  oder  $\text{R}^2\text{I}$ , -25 °C bis -10 °C, 12 h; g)  $\text{H}_5\text{IO}_6$ , THF, 0 °C bis Raumtemp. oder  $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , THF / MeOH /  $\text{H}_2\text{O}$ , Raumtemp.. (AIBN = Azaisobutyronitril, LAH = Lithium-aluminiumhydrid)

### 3.1.3 Retrosynthese

Motiviert durch die Resultate der Gruppe um Bertini wurde eine Strategie zur Synthese von Spiro[5.5]ketalen an der Festphase entworfen, die eine Verankerung des zentralen Spirokohlenstoffs am Harz über einen Dithian-Linker vorsieht.

Retrosynthetisch wird das Spiroketal **103** auf das nicht-zyklisierte Keton **104** zurückgeführt (Schema 3.5). Entsprechend der Abspaltungs-Zyklisierungs-Strategie leitet sich das Keton **104** vom Dithian-verknüpften Molekül **105** ab (vgl. Schema 3.1 ,Route B). Das Diol **105** sollte durch Entschützung des primären Alkohols, Oxidation sowie Olefinierung und Dihydroxylierung aus **106** zugänglich sein. **106** wiederum lässt sich von dem einfach 2-alkylierten, Polymer-gebundenen Dithian **107** und dem Epoxid **108** ableiten.  $\text{R}^2$  kann

durch Acylierung, Sulfonylierung oder Alkylierung eingeführt werden. Dithian **107** kann ausgehend von **110** und dem Alkylhalogenid **111** synthetisiert werden. Alternativ ist auch ein Zugang über Aldehyd **109** möglich.



**Schema 3.5: Beispielhafte Retrosynthese für die Dithian-Route.**

Die in Schema 3.5 dargestellte Retrosynthese ist nur eine von mehreren möglichen. Denkbar ist der Austausch von Synthesesequenzen. Z. B. könnten die beiden Alkylierungen des Dithians mit zwei verschiedenen Epoxiden durchgeführt werden. Man erhielte dann in Spiroketal **103** in der 3- und 10-Position Hydroxyl-Funktionen bzw. Derivate davon.

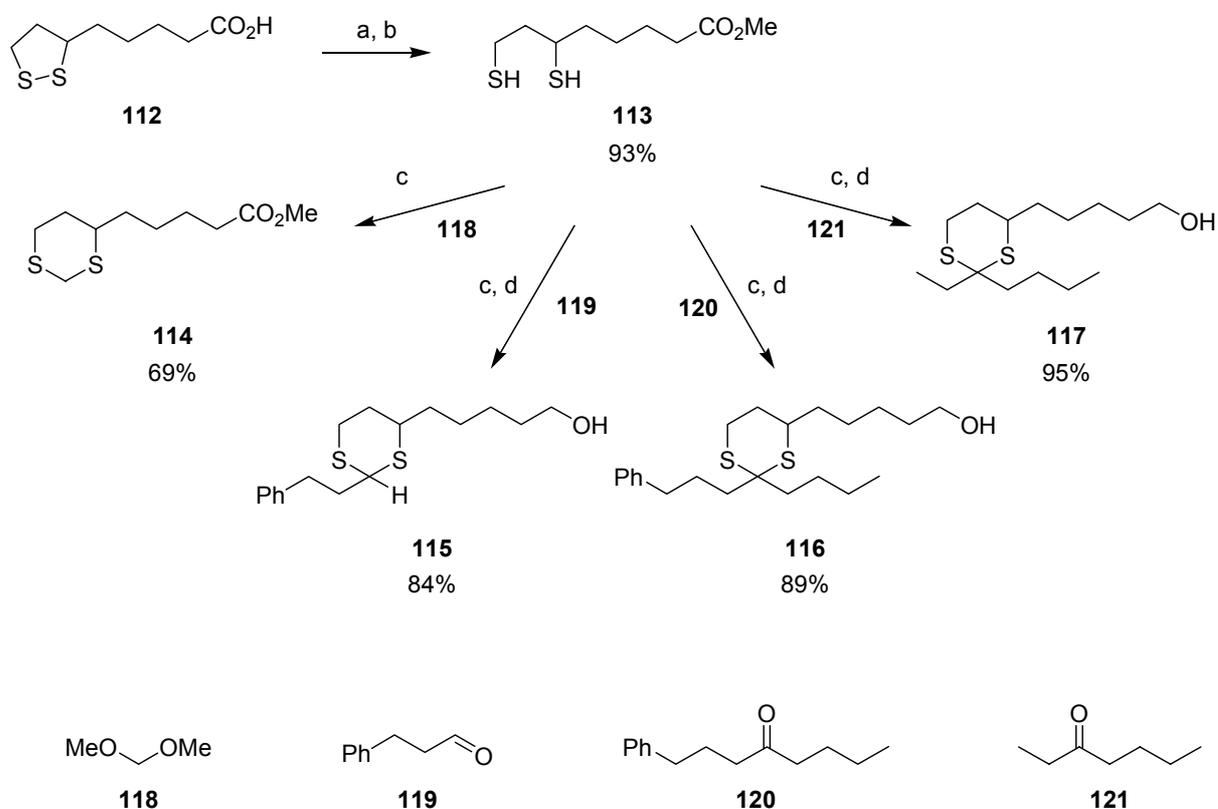
Weiterhin ist die Dihydroxylierung optional und prinzipiell an beiden Enden des Moleküls durchführbar. Die asymmetrische Dihydroxylierung von Olefinen an der Festphase basierend auf der Methode von Sharpless wurde bereits durch Berkessel et al. beschrieben.<sup>[73]</sup>

Im Ganzen sollten die Spiroketale **103** durch die Verwendung der enantiomerenreinen Bausteine **108** und **111** stereoselektiv zugänglich sein.

### 3.1.4 Entwicklung der Dithian-Chemie an der Festphase

Es war geplant, den von Liponsäure abgeleiteten Linker nach Huwe et al. mittels einer Etherbindung an das Merrifield-Harz zu binden und die Dithian-Chemie daran zu entwickeln. Das Polystyrolharz und die Etherbindung sollten erfahrungsgemäß den Bedingungen der Lithierung und Alkylierung standhalten.

Das Dithiol **113** war aus der ( $\pm$ )-Liponsäure (**112**) durch Veresterung der Säurefunktion und Reduktion des Disulfids in sehr hoher Ausbeute zugänglich (Schema 3.6). Unter sauren Bedingungen gelang die Kondensation zu den Dithianen **115-117** mit verschiedenen Ketonen und Aldehyden in sehr hoher Gesamtausbeute.



**Schema 3.6:** Synthese des Dithian-Linkers mit verschiedenen Ketonen und Aldehyden.

a) HOBt (1.1 Äquiv.), DIC (1.1 Äquiv.), DMF / MeOH = 62.5 / 37.5, Raumtemp., 19 h, 93%; b) NaBH<sub>4</sub> (1.0 Äquiv.), MeOH / THF = 70 / 30, Raumtemp., 2 h, quant.; c) Keton / Aldehyd (1.1 Äquiv.), AcOH (4.3 Äquiv.), BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0.18 Äquiv.), CHCl<sub>3</sub>, Refluxieren, 30–60 min; d) LAH (0.65 Äquiv.), Et<sub>2</sub>O, Raumtemp., 1 h. (HOBt = Hydroxybenzotriazol, DIC = Diisopropylcarbodiimid, LAH = Lithiumaluminiumhydrid)

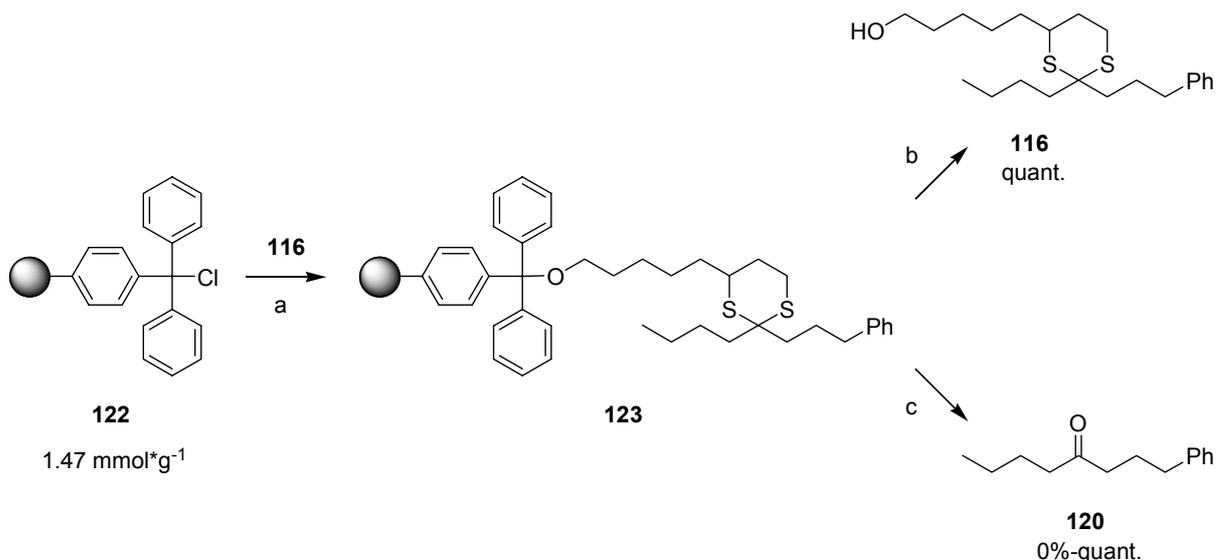
Lediglich die Umsetzung von **113** mit Dimethoxymethan (**118**) als Formaldehyd-Äquivalent zum Dithianester **114** verlief in befriedigender Ausbeute von 69%.

Damit standen unterschiedlich beladene Dithian-Linker zur Anbindung an die Festphase und zum Testen von verschiedenen Spaltungsreagenzien zur Verfügung.

Die Erprobung von Reagenzien zur Spaltung der Dithianfunktion wurde an einem orthogonalen Doppel-Linker-System durchgeführt. Durch die Spaltung des zweiten Ankers unter Bedingungen, die den Dithian-Linker nicht beeinflussen, wurde die Beladung des Harzes bestimmt. Als zweiter Anker wurde der Trityl-Linker gewählt, der in der Regel mit primären Alkoholen quantitativ beladen und mit Hilfe einer niedrig konzentrierten Trifluoressigsäure-Lösung in Dichlormethan quantitativ gespalten werden kann.

Das Tritylchloridharz **122** ( $1.47 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ ) wurde mit dem Dithianalkohol **116** unter schwach basischen Bedingungen beladen und konnte mit 1%iger TFA-Lösung in Dichlormethan wieder gespalten werden (Schema 3.7). Beladung und Spaltung verliefen quantitativ. Dementsprechend konnten an Verbindung **123** verschiedene Reagenzien zur Spaltung des Dithian-Linkers ausprobiert werden (Tabelle 3.1).

Periodsäure, die von Bertini et al.<sup>[72]</sup> und Balasubramanian et al.<sup>[70]</sup> zur Spaltung der Dithian-Einheit an der Festphase benutzt worden war, führte nur zur Abspaltung kleinerer Mengen iodierter Nebenprodukte, die nicht weiter charakterisiert wurden. Der Einsatz von *N*-Bromsuccinimid (NBS)<sup>[74]</sup> bzw. das häufig zur Entschützung von Dithian-geschützten Carbonylverbindungen verwendete Bis[(trifluoressigsäure)iodo]benzol (PIFA)<sup>[70, 71, 74]</sup> erbrachten das Keton nur in niedriger Ausbeute und erforderten eine chromatographische Aufreinigung des abgespaltenen Substrats. Schließlich konnte mit Quecksilber(II)perchlorat in Dichlormethan / Methanol eine quantitative und nach wässriger Aufarbeitung saubere Abspaltung des Ketons **120** erreicht werden.



**Schema 3.7:** Erprobung verschiedener Reagenzien zur Spaltung des Dithian-Linkers an einem orthogonalen Doppel-Linker-System.

a) Dithianalkohol **116** (5.0 Äquiv.), DMAP (1.0 Äquiv.), *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (5.0 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Raumtemp., 19 h; b) TFA (1% in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), Raumtemp., 45 min; c) verschiedene Spaltungsbedingungen (Tabelle 3.1). (DMAP = Dimethylaminopyridin, TFA = Trifluoressigsäure)

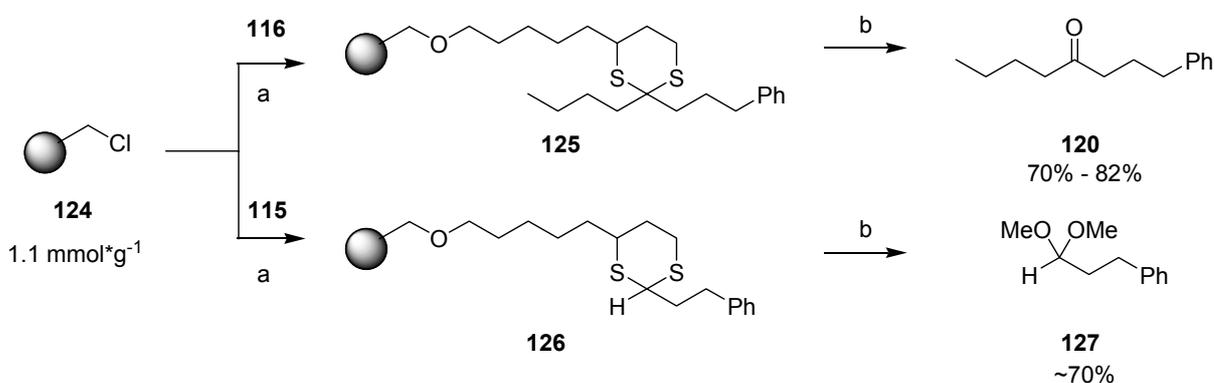
**Tabelle 3.1:** Verschiedene Bedingungen zur Spaltung des Dithian-Linkers. (NBS = *N*-Bromsuccinimid, PIFA = Bis[(trifluoressigsäure)iodo]benzol)

Bedingungen	Gesamtausbeute	Bemerkung
2.8 Äquiv. H <sub>5</sub> IO <sub>6</sub> , THF, 19 h, Raumtemp.	0%	nur Nebenprodukte
6.0 Äquiv. NBS, 4 Äquiv. Collidin, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH = 1 / 1, 19 h, Raumtemp.	32%	Aufreinigung nötig
2.5 Äquiv. PIFA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH / H <sub>2</sub> O = 9 / 9 / 2, 19 h, Raumtemp.	31%	Aufreinigung nötig
3.0 Äquiv. Hg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> *3H <sub>2</sub> O, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOH = 4 / 1, 3 h, Raumtemp.	quant.	sauber nach wässriger Aufarbeitung

Nach einer erfolgreichen Entwicklung der Abspaltungsmethode sollte der Dithian-Linker am Merrifield-Harz immobilisiert werden. Die Durchführung der Williamson-Ether-Synthese am Harz **124** (1.15 mmol\*g<sup>-1</sup>) erwies sich unter Standardbedingungen mit Natriumhydrid in DMF als schwierig.<sup>[75]</sup> Unerwarteter Weise stellte sich die primären Dithianalkohole als besonders

reaktionsträge heraus, so dass selbst nach Reaktionszeiten über drei Tage bei Raumtemperatur kein Umsatz erkennbar war. (Kontrolliert wurde die Reaktion nach Aufarbeitung und Trocknung des Harzes mittels FT-IR-Spektroskopie:  $\tilde{\nu} = 1130 \text{ cm}^{-1}$  (C-O-Schwingung).)

Erfolgreich war schließlich die Verwendung von Kaliumhydrid in Kombination mit 18-Krone-6 und Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) als Katalysatoren (Schema 3.8). Die gefundenen Spaltungsbedingungen für den Dithian-Linker ergaben das Keton **120** in einer Gesamtausbeute von 70-82%. Die Beladung mit dem Dithianalkohol **115** und anschließende Spaltung der Dithian-Funktion ergaben den Aldehyd als Dimethylacetal **127** in 70% Gesamtausbeute. Unter der Annahme, dass die oxidative Spaltung des Dithians wie im Fall des Trityl-Linkers quantitativ verläuft, wurde für das Merrifield-Harz eine Beladung von  $0.77 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$  errechnet.

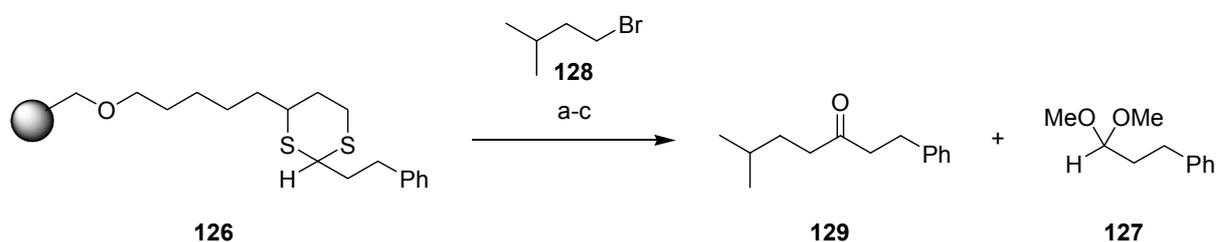


**Schema 3.8:** Verknüpfung des Dithian-Linkers an Merrifield-Harz mit anschließender oxidativer Spaltung.

a) Dithianalkohol (3.0 Äquiv.), KH (4.5 Äquiv.), TBAI (0.4 Äquiv.), 18-Krone-6 (0.2 Äquiv.), DMF, Raumtemp., 3 d; b)  $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 3 \text{ H}_2\text{O}$  (3.0 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} = 4 / 1$ , Raumtemp., 3 h. (TBAI = Tetrabutylammoniumiodid)

Ausgehend von dem Polymer-gebundenen Dithian **126** schloss sich die Optimierung der Dithian-Chemie an der Festphase an (Schema 3.9). Als Elektrophil diente das kommerziell erhältliche 1-Bromo-3-methylbutan (**128**), das weniger reaktiv ist als Methyljodid oder Allylhalogenide, aber mit Substraten, die später in der Bibliothekssynthese zum Einsatz kommen sollen, von der Reaktivität her vergleichbar ist. Die sonstigen Bedingungen (Base, Zeiten, Temperatur, Lösungsmittel) richteten sich nach den Arbeiten von Bertini et al. (Tabelle 3.2).<sup>[72]</sup> Nach erfolgter Lithiierung und vor Zugabe des Elektrophils wurde das Harz unter inerten Bedingungen bei  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  mit trockenem THF gewaschen. Die Ausbeuten wurden

nach oxidativer Spaltung des Ankers gravimetrisch, die Reinheit und Identität des Produktes durch  $^1\text{H-NMR}$ - und GC-MS-Analyse bestimmt.



**Schema 3.9::** Optimierungsversuche zur Entwicklung der Dithian-Chemie an der Festphase.  
 a) R-Li, Hexan / THF,  $T_1$ ,  $t_1$ ; b) Elektrophil,  $T_2$ ,  $t_2$ ; c)  $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (3.0 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{MeOH} = 4 / 1$ , Raumtemp., 3 h.

**Tabelle 3.2:** Übersicht über Reaktionsbedingungen. [a]nach Abspaltung gravimetrisch und durch GC-MS und  $^1\text{H-NMR}$  bestimmt, basierend auf einer Beladung von  $0.77 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ . (HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriämid, DMPU = 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidon)

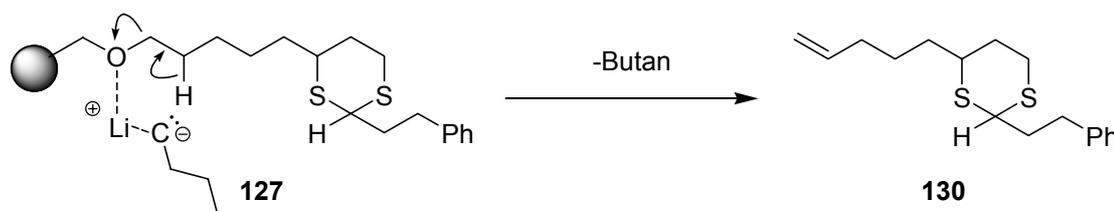
Nr.	Base	Alkylbromid	Additiv	$T_1$ [°C]	$t_1$	$T_2$ [°C]	$t_2$	zurück erhaltener Aldehyd 127 <sup>[a]</sup>	Produkt 129 <sup>[a]</sup>
1	2 Äquiv. <i>n</i> -BuLi	4 Äquiv.	kein	-40	6 h	-25	3 h	22%	Spuren
2	2 Äquiv. <i>n</i> -BuLi	4 Äquiv.	8 Äquiv. DMPU	-40	6 h	-25	3 h	11%	8%
3	3 Äquiv. <i>n</i> -BuLi	4 Äquiv.	8 Äquiv. DMPU	0	6 h	-40 → Rt.	1 d	17%	Spuren
4	3 Äquiv. <i>n</i> -BuLi	4 Äquiv.	8 Äquiv. HMPA	-78	1 d	-78 → Rt.	4 h	28%	5%
5	2*2 Äquiv. <i>n</i> -BuLi	4 Äquiv.	8 Äquiv. HMPA	-78	2 d	-78 → Rt.	4 h	53%	16%
6	3 Äquiv. <i>t</i> -BuLi	4 Äquiv.	8 Äquiv. DMPU	-78	6 h	-40 → Rt.	3 h	37%	20%
7	3*3 Äquiv. <i>t</i> -BuLi	4 Äquiv.	8 Äquiv. DMPU	-78	6 h	-40 → Rt.	3 h	46%	4%

8	3 Äquiv. <i>t</i> -BuLi	4 Äquiv.	8 Äquiv. DMPU	-78	1 d	-78 → Rt.	4 h	22%	22%
9	2.4 Äquiv. <i>t</i> -BuLi	4 Äquiv.	8 Äquiv. DMPU	-78	6 h	-78 → Rt.	4 h	53%	25%
10	5 Äquiv. PhLi	4 Äquiv.	8 Äquiv. DMPU	-78	3 h	-78 → Rt.	4 h	60%	12%
11	3 Äquiv. NaO <i>t</i> -Bu / <i>n</i> -BuLi	3 Äquiv.	kein	-78	3 h	-78 → Rt.	4 h	23%	Spuren
12	3 Äquiv. <i>n</i> -BuLi	12 Äquiv. MeOD	kein	-78	1 d	-78 → Rt.	4 h	60%	26%
13	5 Äquiv. <i>n</i> -BuLi	12 Äquiv. MeOD	kein	-78	5 h	-78 → Rt.	4 h	41%	17%

Die anfänglich gewählten Bedingungen führten allerdings nur zu geringen Spuren des gewünschten Produkts **129** (Eintrag 1). Auch vom Startmaterial, dem Aldehyd **119**, wurden lediglich 22% als Dimethylacetal **127** zurück gewonnen (bezogen auf die Beladung des Polymer-gebundenen Dithians **126** von  $0.77 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ ). Die Einträge 2 – 4 zeigen, dass die in der Dithian-Chemie üblichen Lösungsmittel-Zusätze, wie z. B. DMPU oder HMPA, nur geringfügige Verbesserungen erbrachten. Der Versuch, die Dithian-Einheit in zwei aufeinander folgenden Zyklen zu metallieren, indem zwischen zwei Zugaben von *n*-Butyllithium das Harz unter inerten Bedingungen gewaschen wurde, führte schließlich zu 16% des gewünschten Produkts (Eintrag 5). Folglich war das Problem in der Lithiierung des Festphasen-gebundenen Dithians zu suchen. Dies konnte auch durch die Verwendung von *t*-Butyllithium und entsprechend besseren Ausbeuten bestätigt werden (Eintrag 6). Mit DMPU als Zusatz wurden hier 20% Ausbeute und in Eintrag 9 25% Ausbeute erreicht. Durch Zugabe von *t*-Butyllithium über mehrerer Zyklen (Eintrag 7) oder durch Verlängerung der Reaktionszeit (Eintrag 8) waren keine Verbesserungen zu erreichen. Das Maximum lag bei 25% Produktausbeute (Eintrag 9) unter Zurückgewinnung von 53% des Dimethylacetals **125**.

Eine Analyse der Waschlösungen, die nach den Lithiierungsschritten anfielen, gab einen Hinweis auf die Differenz zwischen der angenommen Beladung des Polymer-gebundenen Dithians **126** und der Summe des zurück gewonnenen Dimethylacetals **127** sowie des Produkts **129**. Bei Verwendung von *n*- oder *t*-Butyllithium konnte in bis zu 30% Ausbeute das

Eliminationsprodukt **130** nachgewiesen, isoliert und mittels GC-MS- und NMR-Analyse eindeutig charakterisiert werden (Schema 3.10). *n*-Butyllithium / DMPU ist offenbar über eine Dauer von mehr als sechs Stunden für das gewählte System eine zu starke Base. Vergleichbare Eliminierungen von aliphatischen Benzylethern sind in der Literatur jedoch nicht bekannt. Denkbar ist, dass es zu einer Koordination der Base an der benzylichen Etherbindung kam, die schließlich die Elimination des Fragments **130** bewirkte.



**Schema 3.10: Elimination des Dithian-Linkers.**

Alternative Metallierungsreagenzien, wie Phenyllithium oder Natrium-*t*-butoxyolat / *n*-Butyllithium („Schlosserbasis“),<sup>[76]</sup> führten zu schlechteren Ergebnissen (Einträge 10 und 11).

Um auszuschließen, dass die Qualität des Elektrophils Ursache für die schlechten Ergebnisse war, wurde deuteriertes Methanol eingesetzt (Einträge 12 und 13). Die Ausbeute lag wiederum nur bei 26% (bestimmt durch GC-MS und <sup>1</sup>H-NMR).

Zusammengefasst sind die erreichten Ausbeuten der Dithian-Chemie für das gewählte Substrat in Kombination mit dem Linker zu gering, um ähnliche Reaktionen ein- bis zwei-mal in einer mehrstufigen Festphasensynthese (vgl. Kapitel 3.1.3) durchzuführen. Wenngleich eine systematischere Optimierung der Reaktion zu besseren Ergebnissen führen könnte, ergaben die Ergebnisse, dass die Lithiierung des Polymer-gebundenen Dithians nur sehr zögerlich und unvollständig verläuft und zusätzlich die an sich äußerst stabile Etherbindung zwischen Merrifield-Harz und Dithian-Linker nicht ausreichend stabil ist, wenig Aussicht auf einen nachhaltigen Erfolg.

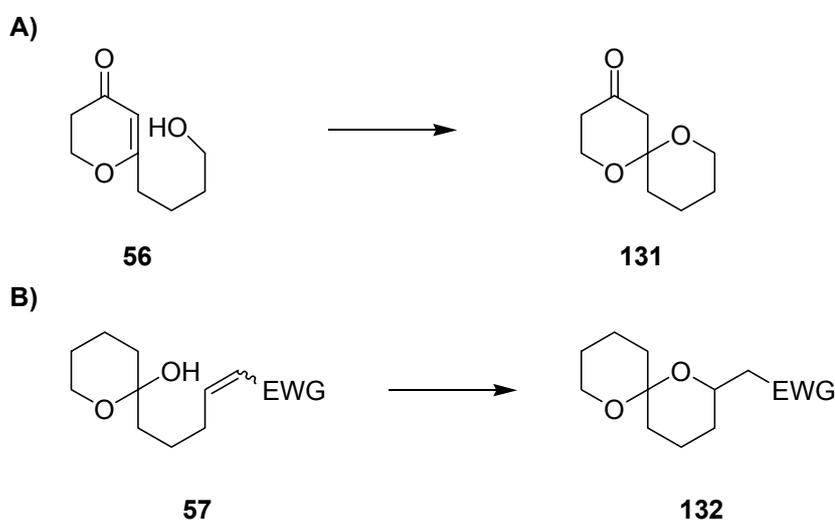
Wie von Smith und Mitarbeitern beschrieben,<sup>[62]</sup> ist die Dithian-Chemie sehr stark vom Lösungsmittel und von Lösungsmittelzusätzen abhängig, wobei in der Regel THF oder Diethylether in Kombination mit HMPA oder DMPU zum Einsatz kommen. Die Quelleigenschaften von Polystyrolharz in THF sind zwar ausgezeichnet,<sup>[75]</sup> doch muss man

bei Reaktionen an der Festphase immer beachten, dass das Polymer wie ein Lösungsmittel zu betrachten ist. D. h. im Fall von Polystyrol ist die Ähnlichkeit zu Toluol sehr groß. Dies könnte hier zu Problemen bei der Lithiierung geführt haben. Um dies zu umgehen, sollten in zukünftigen Arbeiten Ether-ähnliche Harze, wie z. B. Polyethylenglykol-Polystyrol-Propfpolymere (TentaGel<sup>®</sup>, NovaGel<sup>®</sup>, ArgoGel<sup>®</sup>) oder lösliche Polymere, wie Polyethylenglykol, in Verbindung mit einem Dithian-Linker zum Einsatz kommen.<sup>[77]</sup> Die Herausforderung besteht dabei in der Handhabung der stark hygroskopischen Harze.

## 3.2 Die DIHMA-Route

### 3.2.1 1,4-Konjugierte Addition in der Synthese von Spiroketalen

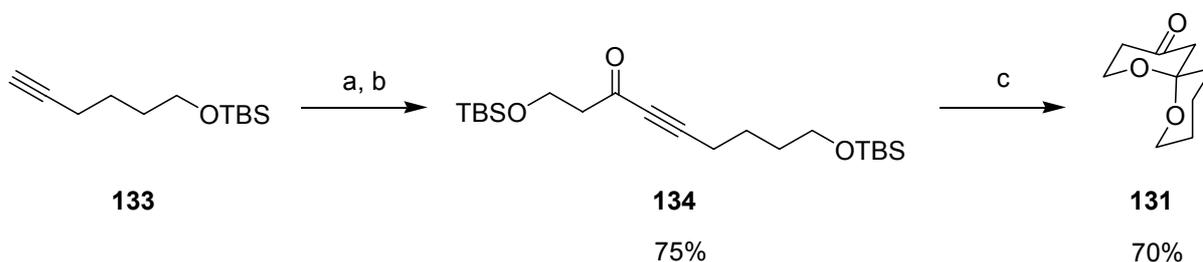
Mehrere Methoden zur Synthese von Spiroketalen beinhalten die konjugierte 1,4-Addition einer Hydroxylgruppe an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone oder andere funktionelle Gruppen, wobei entweder eine nicht-anomere Hydroxylfunktion (**56**  $\rightarrow$  **131**) oder eine anomere Hydroxylfunktion (**57**  $\rightarrow$  **132**) den exozyklischen Ringschluss zur Bildung des zweiten Ringes eingeht. Die Synthese der Vorläufer **56** und **57** ist in der Regel mit einer mehrstufigen Synthese verbunden (Schema 3.11).



**Schema 3.11:** Konjugierte 1,4-Addition in der Synthese von Spiroketalen: A) unter Beteiligung einer nicht-anomeren Hydroxylgruppe, B) unter Beteiligung einer anomeren Hydroxylgruppe.

Forsyth und Mitarbeiter berichteten kürzlich über die doppelte, intramolekulare Hetero-Michael-Addition (DIHMA) von 1,9-Dihydroxynon-4-yn-3-onen als effizienten und stereoselektiven Zugang zu Spiro[5.5]ketal-4-onen **131** (Schema 3.12).<sup>[78]</sup> Die Synthese gelang durch Addition des silylgeschützten Alkinols **133** an einen silylgeschützten  $\beta$ -Hydroxyaldehyd mit anschließender Oxidation zum Alkinon **134**. Entschützung unter sauren, protischen Bedingungen und Lösungsmittelwechsel zu Benzol ermöglichte mittels DIHMA die Synthese des Spiroketals **131**. Zwar lag die Ausbeute für die Darstellung des Alkinons **134** in einer selbst durchgeführten Synthese um 15% niedriger als die von Forsyth

und Mitarbeitern angegebene, doch beeindruckte die Effizienz der Methode, die aus zwei einfachen und variabel zu gestaltenden Bausteinen in wenigen Schritten zum Spiroketal führt.

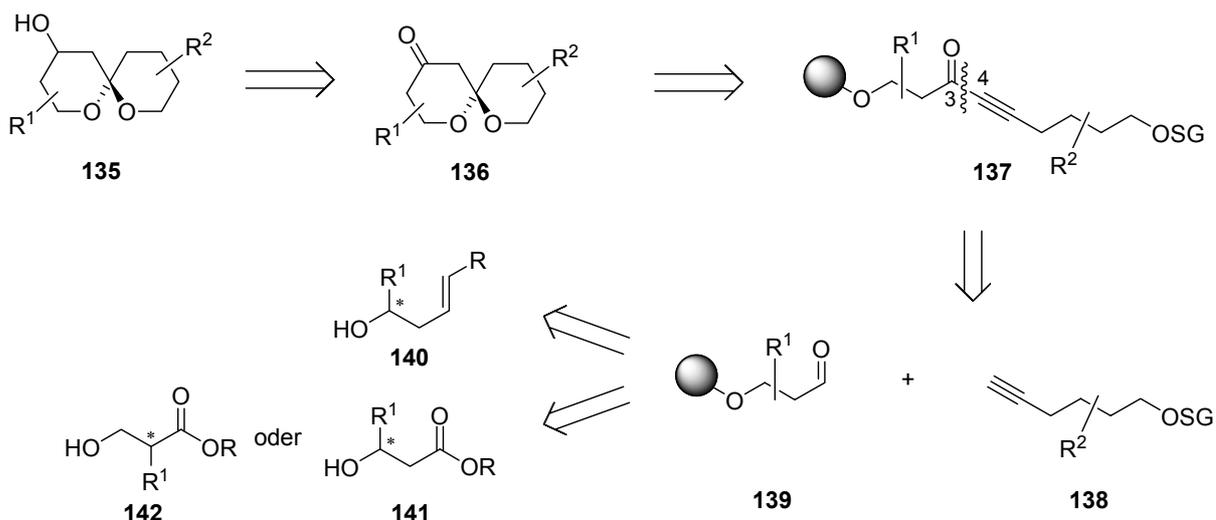


**Schema 3.12:** Doppelte, intramolekulare Hetero-Michael-Addition nach Forsyth et al.<sup>[78]</sup> (EWG = elektronenziehende Gruppe)  
 a) *n*-BuLi, TBSOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHO, THF; b) MnO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) CSA, MeOH, dann Benzol. (CSA = Camphersulfonsäure)

Die DIHMA-Reaktion von Dihydroxyalkinonen ähnlich zu **134** mit anschließender Reduktion der Ketongruppe ermöglicht den Zugang zu 4-Hydroxyspiro[5.5]ketalen, wie man sie häufig in Naturstoffen antrifft. Diese reichen vom strukturell einfachen Talaromycin und verschiedenen Fliegenpheromonen über die Oligomycine und Avermectine bis hin zu den hochkomplexen Spongistatinen (vgl. Kapitel 1.2.1). Eine Spiro[5.5]ketal-Bibliothek, die anhand einer DIHMA-Strategie synthetisiert wird, sollte daher mit hoher Wahrscheinlichkeit biologisch relevante Verbindungen enthalten.

### 3.2.2 Retrosynthese

Die 4-Hydroxyspiro[5.5]ketalen **135** können retrosynthetisch auf die Spiro[5.5]ketal-4-one **136** zurückgeführt werden (Schema 3.13). Auch in diesem Fall soll die Abspaltungs-Zyklisierungs-Strategie befolgt werden (vgl. Kapitel 3). Die Ketone **136** leiten sich von den Polymer-gebundenen Alkinonen **137** ab, die durch geeignete Wahl des Linkers und der Schutzgruppe(n) in ein bis zwei Stufen zu den Spiroketalen **137** reagieren. Ein retrosynthetischer Schnitt in **137** zwischen C3 und C4 ergibt verschiedene, geschützte Alkinol-Bausteine **138**, sowie **139**, verschiedene, Polymer-gebundene  $\beta$ -Hydroxyaldehyde. Letztere sollten aus den Homoallylalkoholen **140** oder aus den  $\beta$ -Hydroxyestern **141** oder **142** zugänglich sein. Die Verwendung enantiomerenreiner Bausteine sollte somit die stereoselektive Synthese der Spiroketalen **135** und **136** ermöglichen.



**Schema 3.13:** Retrosynthese von 4-Hydroxyspiro[5.5]ketalen **135** und Spiro[5.5]ketal-4-onen **136** mittels DIHMA. (SG = Schutzgruppe)

### 3.2.3 Entwicklung der Synthese

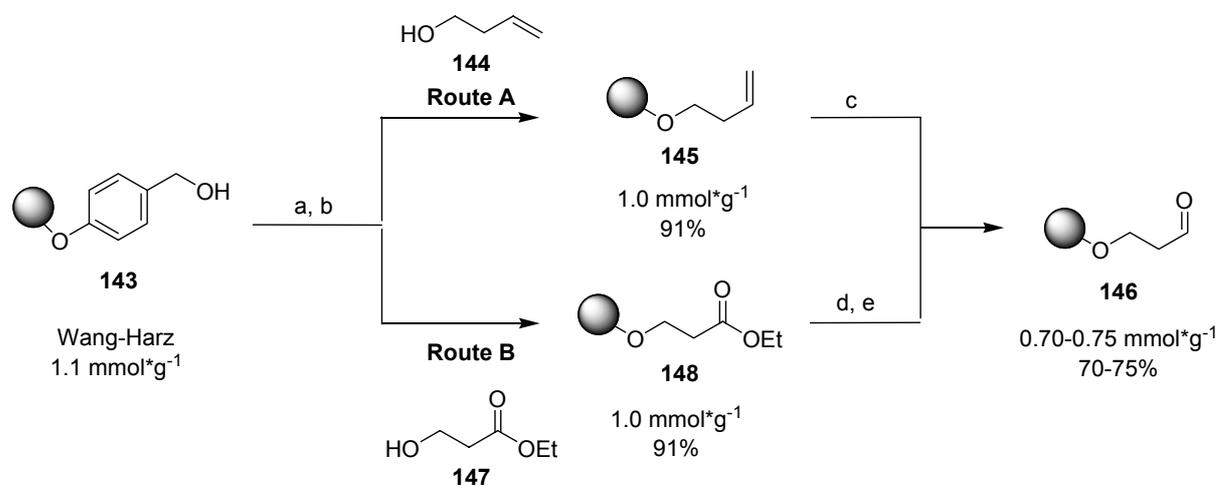
#### 3.2.3.1 Optimierung der Reaktionen an der Festphase

Die Entwicklung der Synthesesequenz an der Festphase gelang mit der Darstellung des racemischen ( $\pm$ )-1,7-Dioxaspiro[5.5]undecans (**131**) (Schema 3.15).

Das mit einem Wang-Linker ausgestattete Polystyrolharz, sollte eine ausreichende chemische Stabilität für die geplanten Reaktionen garantieren. Zu berücksichtigen war, dass der Wang-Linker, als Äquivalent zur *p*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe (PMB), unter sauren und stark oxidativen Bedingungen spaltbar ist.<sup>[75]</sup> An dieser Vorgabe mussten die Schutzgruppen-Strategie und die Reaktionsbedingungen ausgerichtet werden: Starke Oxidantien bzw. übermäßig saure Aufarbeitungen waren zu vermeiden, eingebrachte Schutzgruppen mussten, je nach Verwendung, entweder während der Synthesesequenz orthogonal zum Linker oder am Ende der Sequenz gleichzeitig mit dem Linker spaltbar sein.

Das Wang-Harz **143** (Beladung  $1.1 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ ) wurde als Trichloracetimidat aktiviert und einer nukleophilen Substitution durch 3-Buten-1-ol (**144**) unterworfen (FT-IR: C=N:  $\tilde{\nu} = 1665 \text{ cm}^{-1}$ , N-H:  $\tilde{\nu} = 3339 \text{ cm}^{-1}$ ) (Route A, Schema 3.14).<sup>[79]</sup> Die Beladung des Harzes konnte gravimetrisch durch Abspaltung mit 5% Trifluoressigsäure (TFA) in Dichlormethan bestimmt werden und betrug  $1.0 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ .

Durch oxidative Spaltung der Doppelbindung mit Ozon<sup>[80]</sup> und anschließender reduktiver Aufarbeitung mit Triphenylphosphin gelang die effiziente Darstellung des Polymergebundenen  $\beta$ -Hydroxyaldehyds **146** (FT-IR: C=O:  $\tilde{\nu} = 1721 \text{ cm}^{-1}$ ). Die Beladung des Harzes **146** konnte durch eine Methode bestimmt werden, die auf der Bildung des entsprechenden 2,4-Dinitrophenylhydrazons beruht und von Waldmann und Mitarbeitern entwickelt sowie mittlerweile von Shannon et al. weiterentwickelt wurde (DNPH-Bestimmung).<sup>[28, 81]</sup> Die Ozonolyse an der Festphase stellte sich trotz der tiefen Temperatur als schnelle Reaktion heraus. Die Bestimmung der Beladung des Harzes mittels der DNPH-Bestimmung wies anfangs starke Schwankungen auf, die auf die oxidative Spaltung des Linkers zurückzuführen waren. Diese Ergebnisse kamen nicht unerwartet, da auch *p*-Methoxybenzylgruppen durch Ozon spaltbar sind.<sup>[74]</sup> Eine Reduzierung der Reaktionsdauer auf sechs bis acht Minuten unter strikter Temperaturkontrolle (-78 °C) führte schließlich zum Polymer-gebundenen  $\beta$ -Hydroxyaldehyds **146**. Das Aldehydharz wies eine maximale Beladung von  $0.75 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$  auf. Die Ausbeute von 75% ist vergleichbar mit in Lösung durchgeführten Ozonolysen von *t*-Butyldimethylsilyl-geschützten Homoallylalkoholen.<sup>[82]</sup>



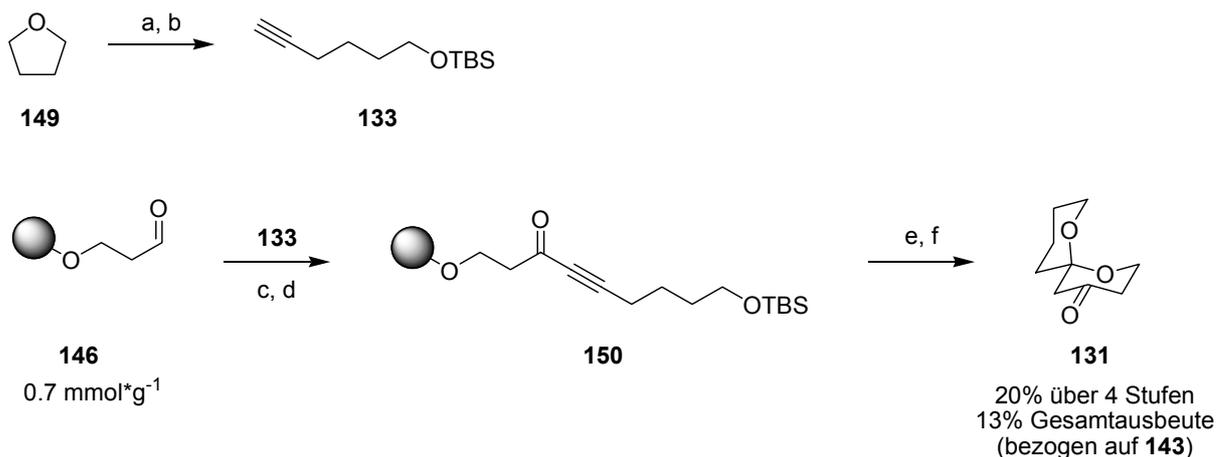
**Schema 3.14:** Synthese des Festphasen-gebundenen  $\beta$ -Hydroxyaldehyds **146**.

a)  $\text{Cl}_3\text{CCN}$  (19 Äquiv.), DBU (0.9 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 40 min; b) Alkohol (2.5 Äquiv.),  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.33 Äquiv.), Cyclohexan /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 / 1$ , 15 min, 91% über 2 Stufen; c) (i)  $\text{O}_3$ , -78 °C,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 7-8 min; (ii)  $\text{PPh}_3$  (5.0 Äquiv.), -78 °C bis Raumtemp., 16 h, 70%; d) DIBAH (5.0 Äquiv.), THF / Toluol, Raumtemp., 5 h, 90%; e) IBX (5.0 Äquiv.), DMSO / THF = 1 / 1, Raumtemp., 16 h, 83%.

Alternativ zur Route **A** konnte auch der 3-Hydroxypropansäureethylester am Polymer immobilisiert werden (Route **B**, Schema 3.14) (FT-IR: C=O:  $\tilde{\nu} = 1735 \text{ cm}^{-1}$ ). Die Beladung des Harzes **148** betrug  $1.0 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$  (bestimmt durch Spaltung mit TFA). Die nachfolgende Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol lieferte den immobilisierten Alkohol (FT-IR: O-H:  $\tilde{\nu} = 3300 \text{ cm}^{-1}$ ). Durch Derivatisierung des Alkohols mit 9-Fluorenylmethyloxycarbonylchlorid und anschließender Abspaltung der Fmoc-Gruppe gelang die Beladungsbestimmung des Harzes (Beladung =  $0.9 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ ).<sup>[83]</sup> Der Polymergebundenen  $\beta$ -Hydroxyaldehyd wurde durch Oxidation mit IBX (1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on-1-oxid)<sup>[84]</sup> erhalten (Beladung =  $0.7 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ ).

Mit diesen beiden Routen war die spätere Verwendung von enantiomerenreinen Homoallylalkoholen und  $\beta$ -Hydroxyestern möglich. Als nächster Schritt schloss sich die nukleophile Addition eines geschützten 5-Hexin-1-ols an den Festphasen-gebundenen Aldehyd **146** an.

*t*-Butyl(hex-5-ynyloxy)dimethylsilan (**133**) konnte leicht aus Tetrahydrofuran (**149**) durch Etherspaltung und anschließender Reaktion des Iodids mit Lithiumacetylid erhalten werden (Schema 3.15).<sup>[85]</sup> Mit Hilfe von Ethylmagnesiumbromid gelang die Deprotonierung des Alkins **133** zum Acetylid, das nukleophil an den Aldehyd **146** addierte (FT-IR: C $\equiv$ C:  $\tilde{\nu} = 2230 \text{ cm}^{-1}$ , O-H:  $\tilde{\nu} = 3300 \text{ cm}^{-1}$ ). Die anfangs bei 0 °C durchgeführte Reaktion verlief nur zögerlich und führte nicht zum vollen Umsatz des Polymergebundenen Aldehyds **146**. Die Verwendung von sieben Äquivalenten des Acetylids und Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur führten zu fast vollständigem Umsatz. Geringe Mengen des Aldehyds waren immer noch mit Hilfe von FT-IR-Spektroskopie nachweisbar. Eine Durchführung über zwei Zyklen, d. h. Wiederholung der Reaktion nach kompletter Aufarbeitung, erbrachte zwar vollständigen Umsatz, die Gesamtausbeute des Spiroketal **131** fiel am Ende aber geringer aus. Wahrscheinlich ist dies auf die Basen-Empfindlichkeit des Propargylalkohols zurückzuführen (vgl. Kapitel 3.2.1).



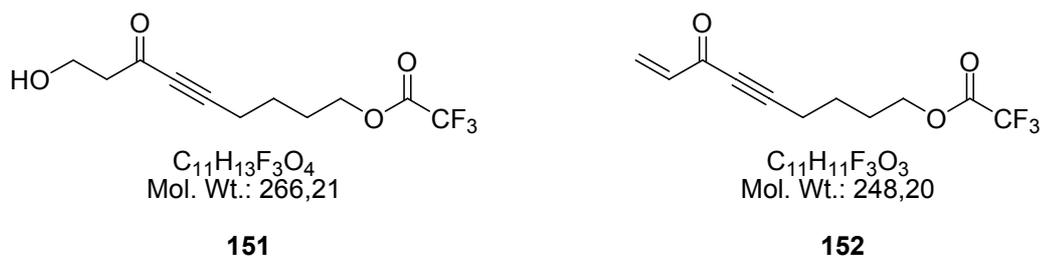
**Schema 3.15:** Racemische Festphasensynthese des Spiro[5.5]ketals **131**.

a) THF (2.5 Äquiv.), NaI (2.0 Äquiv.), TBSCl (1.00 Äquiv.), CH<sub>3</sub>CN, 55 °C, 16 h, quant.; b) LiC≡CH\*EDTA (1.5 Äquiv.), Pentan / DMSO = 1 / 1, Raumtemp., 4 h, 88%; c) Alkin (7.0 Äquiv.), 1 M EtMgBr in THF (7.0 Äquiv.), THF, Raumtemp., 16 h; d) IBX (5.0 Äquiv.), DMSO / THF = 1 / 1, Raumtemp., 16 h; e) MeSO<sub>3</sub>H (2% in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), Raumtemp., 30 min; f) (i) Lösungsmittelaustausch zu MeOH, 40 °C bis Raumtemp., 30 min; (ii) Lösungsmittelaustausch zu Toluol, Raumtemp., 2 h, 21% über 4 Stufen.

Die Oxidation des Festphasen-gebundenen Propargylalkohols zum Alkinon **150** gelang mit IBX vollständig und ohne weitere Probleme (FT-IR: C≡C:  $\tilde{\nu}$  = 2209 cm<sup>-1</sup>).

Vorgesehen war die Abspaltung des Substrats vom Wang-Linker mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan. Nach erfolgter Abspaltung sollte die Entschützung der Silylgruppe durch den Zusatz von Methanol erreicht werden. Ein anschließender Lösungsmittelaustausch zu Toluol wird nötig, um die 1,4-Addition von Methanol an das Alkinon zu verhindern bzw. um eine Umactetalisierung des intermediär entstandenen Dimethylacetals zum zyklischen Spiroketal zu ermöglichen.

Zwar gelang die vollständige Abspaltung vom Anker und ein Nachweis des silylgeschützten Alkinons durch GC-MS-Analyse, die Entschützung durch Zugabe von Methanol und der Lösungsmittelaustausch zu Toluol lieferten jedoch keine Spiroketale. Vielmehr konnten mittels GC-MS-Analyse zwei Verbindungen mit den Massen 266 mmol·g<sup>-1</sup> und 248 mmol·g<sup>-1</sup> nachgewiesen werden. Als Strukturen konnten die beiden einfach acetylierten Alkinone **151** und **152** vorgeschlagen werden, wobei letzteres durch Elimination des zweifach acetylierten Alkinons hervorgegangen sein könnte (Abbildung 3.1).



**Abbildung 3.1: Acetylierte Alkinone nach Spaltung mit Trifluoressigsäure.**

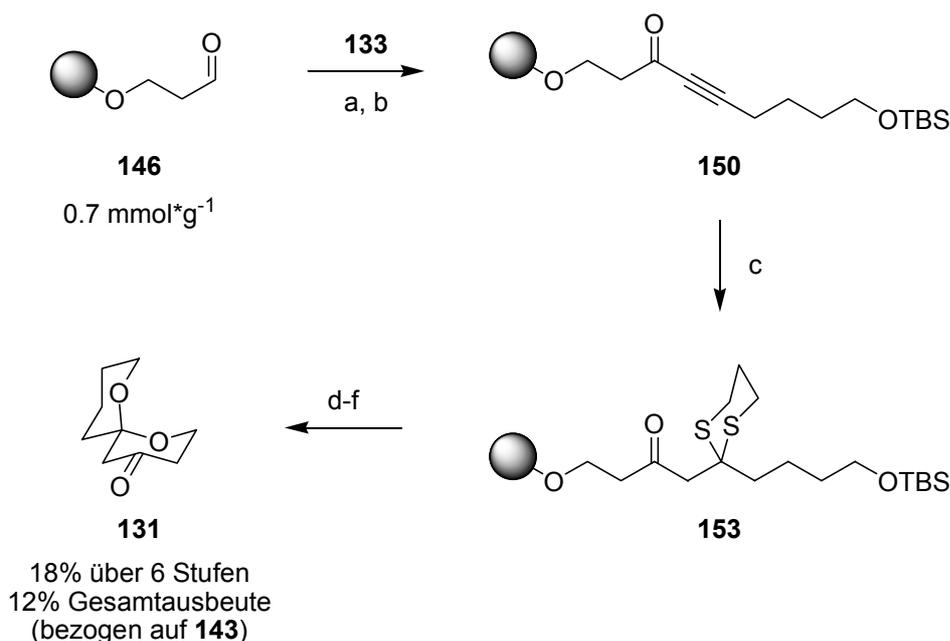
Die Entschützung des Polymer-gebundenen Alkinons **150** an der Festphase mit Tetrabutylammoniumfluorid, wässriger Fluorwasserstoffsäure / Acetonitril oder Fluorwasserstoffsäure-Pyridin-Komplex führte jeweils zur Zersetzung des festphasengebundenen Substrats.

Die Tatsache, dass neben den acetylierten Verbindungen **151** und **152** nur geringe Mengen an Verunreinigungen zu detektieren waren, zeigte, dass die gewählte Strategie zu verhältnismäßig saubereren Spiroketalen führen könnte, wenn es gelänge, Abspaltung, Entschützung und Zyklisierung mit einer weniger nukleophilen, aber ausreichend starken Säure durchzuführen.

Die von Forsyth und Mitarbeitern<sup>[78]</sup> verwendete Camphersulfonsäure konnte das Substrat nicht vom Linker abspalten. Letztlich führte die Verwendung von Methansulfonsäure in Dichlormethan zum Erfolg. Lösungsmittelaustausch zu Methanol und ein weiterer Lösungsmittelaustausch zu Toluol führten zum gewünschten Spiroketal **131**, das durch GC-MS-Analyse ermittelt eine Reinheit von über 95% aufwies. Die Reinigung gelang mit Hilfe der Säulenchromatographie, wobei im Wesentlichen polare Verunreinigungen abzutrennen waren. Bezogen auf die Beladung des kommerziell erhältlichen Wang-Harzes **143** (1.1 mmol·g<sup>-1</sup>) konnte das Spiroketal **131** in einer Gesamtausbeute von 13% über sieben Stufen an der Festphase synthetisiert werden (durchschnittlich 75% pro Stufe).

Parallel zur beschriebenen Methode wurde eine zweite Abspaltungs-Zyklisierungs-Methode entwickelt. Basierend auf der Arbeit von Ley und Mitarbeitern<sup>[59]</sup> (vgl. Kapitel 1.2.3.2) gelang die doppelte Michael-Addition von 1,3-Propandithiol an das Festphasengebundene Alkinon **150** und somit die Einführung des künftigen Spiro-Kohlenstoffs als Dithian (Schema 3.16). Unter Verwendung von Tetrabutylammoniumfluorid gelang dieses Mal die Entschützung des silylierten Alkohols **150** an der Festphase (FT-IR: O-H:  $\tilde{\nu} = 3300 \text{ cm}^{-1}$ ). Im Gegensatz zum

Dithian-Linker funktioniert hier die oxidative Spaltung der Dithian-Gruppe mit Bis[(trifluoracetoxy)iodo]benzol (PIFA). Schließlich konnte durch Trifluoressigsäure in Dichlormethan der Anker gespalten und die Zyklisierung erreicht werden. Zwar waren im Vergleich zur vorstehend beschriebenen Abspaltung mehr Verunreinigungen vorhanden, doch wurde durch Säulenchromatographie eine Reinheit von mehr als 96% erlangt. Das Spiroketal **131** konnte ausgehend von Wang-Harz **143** in einer Gesamtausbeute von 12% über neun Stufen an der Festphase erhalten werden (durchschnittlich 79% pro Stufe).



**Schema 3.16:** Alternative Zyklisierungsstrategie durch Einführung einer Dithianfunktion.

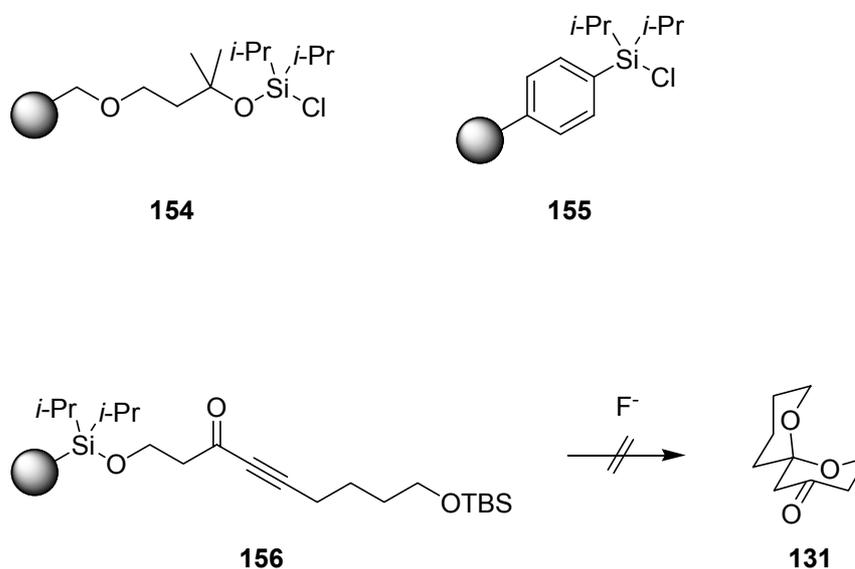
a) Alkin (7.0 Äquiv.), EtMgBr (1 M in THF, 7.0 Äquiv.), THF, Raumtemp., 16 h; b) IBX (5.0 Äquiv.), DMSO / THF = 1 / 1, Raumtemp., 16 h; c) 1,3-Dimercaptopropan (5.0 Äquiv.), NaOMe (5.0 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH = 1 / 1, Raumtemp., 16 h; d) Bis[(trifluoracetoxy)iodo]benzol (2.5 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / EtOH / H<sub>2</sub>O = 2 / 2 / 1; e) TBAF (5.0 Äquiv.), Raumtemp., 16 h; f) TFA (5% in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), Raumtemp., 30 min, 18% über 6 Stufen.

Beide Methoden lieferten vergleichbare Ausbeuten. Für die spätere Bibliothekssynthese wurde die erste Abspaltungsmethode gewählt, da sie in der Durchführung zwei Tage weniger Zeit beanspruchte und das Produkt in höherer Reinheit lieferte.

Desweiteren wurde versucht, die Synthese an der Festphase zuerst an zwei verschiedenen Silyl-Linkern zu entwickeln. Allgemein haben sich die Silyl-Linker in verschiedenen

aufwendigen Festphasensynthesen bewährt. Sie weisen eine hohe chemische Stabilität auf, sind in der Gegenwart verschiedener anderer Schutzgruppen zu spalten und sind unempfindlich gegenüber Ozon.

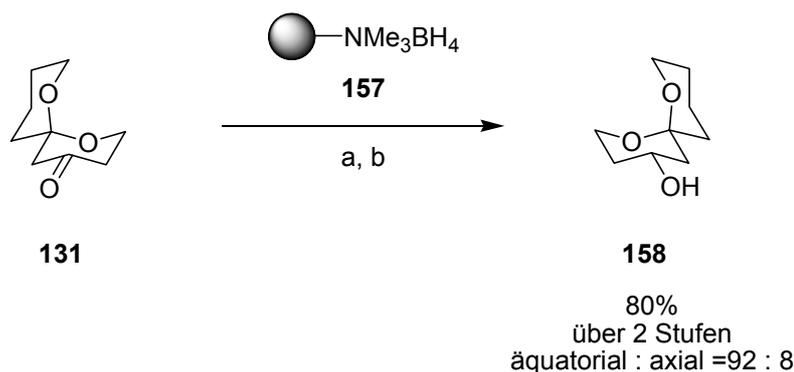
Die vorstehend beschriebene Festphasensynthese gelang an den beiden Silyl-Linkern **154** (vgl. Kapitel 3.3.3.1) und **155**<sup>[86]</sup> bis zur Synthese des Festphasen-gebundenen Alkinons (Schema 3.17). Die Verwendung verschiedener fluoridhaltiger Reagenzien, wie sie standardmäßig zur Spaltung dieser Anker benutzt wurden, führte entweder zu keiner Spaltung oder zur Zersetzung des Substrats. Es bleibt offen, ob die Abspaltung von dem Silyl-Linker nach Einführung einer Dithianfunktion (vgl. oben) erfolgreich gewesen wäre. Nach der geglückten Synthese am Wang-Linker wurde dies nicht weiter verfolgt.



Schema 3.17: Entwicklungsversuche an Silyl-Linkern.

### 3.2.3.2 Derivatisierung der Spiro[5.5]ketal-4-one in Lösung mit Polymer-gebundenen Reagenzien

Die Reduktion des Spiro[5.5]ketal-4-ons **131** wurde mit Hilfe von Polymer-gebundenem Ammoniumborhydrid **157** erreicht (Schema 3.18). Die zögerlich verlaufende Reaktion konnte durch mehrfach wiederholte Zugabe von neuem Reagenz zum vollständigen Umsatz getrieben werden.



**Schema 3.18:** Reduktion des racemischen Spiro[5.5]ketal-4-ons **131** mit Polymer-gebundenen Ammoniumborhydrid **157**.

a) Ammoniumborhydrid an Amberlite IRA 400 ( $\sim 2.5 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ , 3 x 1.0 Äquiv.), MeOH, Raumtemp., 4.5 h; b) Dowex 50 X8,  $\text{H}^+$ -form, MeOH, Raumtemp., 30 min, 80% über 2 Stufen.

Es wäre zu erwarten gewesen, dass der nukleophile Angriff des Hydrids auf die Carbonylfunktion von äquatorialer Seite her erfolgt und bevorzugt der axial orientierte Alkohol erhalten wird.<sup>[87]</sup> Die Stereoselektivität der Reaktion war aber eher gering, so dass ein Diastereomerenverhältnis von 53 / 47 zugunsten des axialen Alkohols erhalten wurde. Eine Isomerisierung des Spiro-Kohlenstoffs, wie sie für dieses Substrat bereits durch Mori und Mitarbeiter beschrieben wurde,<sup>[40, 41]</sup> konnte unter sauren, protischen Bedingungen stattfinden. Dabei kam es unter Ringöffnung und Rezyklisierung zu einer bevorzugten Ausbildung des thermodynamisch stabileren, äquatorialen Alkohols **158**. Der Einsatz eines sauren Ionenaustauschers in Methanol führte schließlich zu einem Verhältnis von 8 / 92 zugunsten des äquatorialen Alkohols **158**. Bei dem Produkt handelte es sich um die racemische Form des Pheromons der Olivenfliege *Dacus oleae*.<sup>[40, 41, 78]</sup>

### 3.2.4 Die Synthese der Bibliotheksbausteine

Die Darstellung der Synthesebausteine sollte über einfache, kurze Sequenzen verlaufen und die Bausteine im Multigramm-Maßstab liefern können. Zudem sollten sie enantiomerenrein sein, um komplexe Diastereomergemische am Ende der Synthese zu vermeiden.

Für die Synthese der am Polymer immobilisierten  $\beta$ -Hydroxyaldehyde standen über die entwickelten Methoden  $\beta$ -Hydroxyester und Homallylalkohole als Bausteine zur Verfügung.

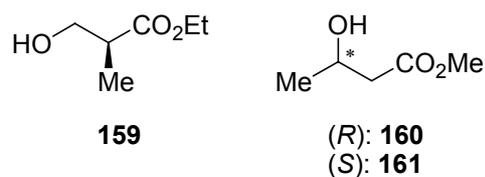
Kommerziell erhältlich sind der (*S*)-2-(Hydroxymethyl)propansäureethylester („Roche-Ester“) (**159**) und die beiden Enantiomere des 3-Hydroxybutansäuremethylesters (**160** und **161**) (Schema 3.19).

Enantiomereine Homoallylalkohole werden nicht kommerziell vertrieben, sind aber leicht durch verschiedene enantioselektive Allylierungsmethoden zugänglich.

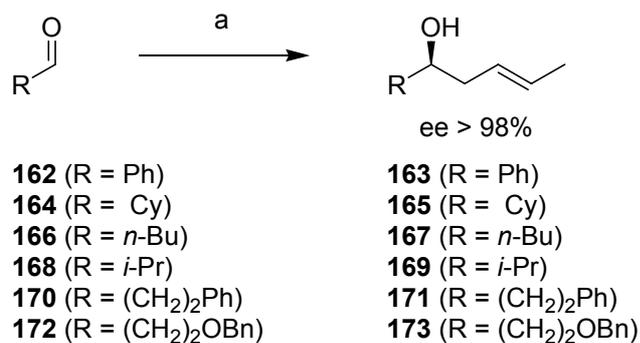
Die erste kürzlich von Nokami und Mitarbeitern beschriebene Allylierung von Aldehyden mit Hilfe von enantiomerenreinem Crotylmenthol wurde genutzt, um ausgehend von verschiedenen, kommerziell erhältlichen oder leicht zugänglichen Aldehyden **162-172** die Homoallylalkohole **163-173** in moderaten bis guten Ausbeuten, aber exzellenter Enantiomerenreinheit herzustellen (Schema 3.19).<sup>[88, 89]</sup>

Die Synthese der Homoallylalkohole **175** und **177** erfolgte durch kupferkatalysierte Addition von Vinylgrignard an die beiden chiralen Epoxide **174** und **176**.<sup>[90]</sup>

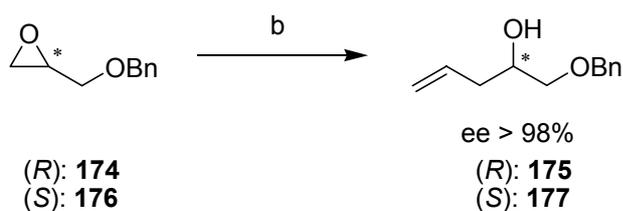
1)



2)



3)

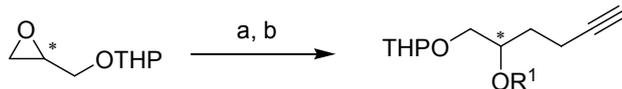


**Schema 3.19:** Enantiomerenreine  $\beta$ -Hydroxyester und Homoallylkohole als Bausteine.

a) (+)-Crotylmenthol (1.1 Äquiv.), PTSA (0.1 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Raumtemp., 24 h, 57-87%,  $\geq 98\%$  ee; b) CuI (0.05 Äquiv.), (vinyl)MgBr in THF (1.3 Äquiv.), THF, -40 °C, 40 min, 90%,  $\geq 98\%$  ee.

Für die Darstellung enantiomerenreiner, geschützter 5-Hexin-1-ole konnten in der Literatur nur Synthesen für sehr komplexe Derivate gefunden werden. Dementsprechend wurden eigene Strategien zu deren Herstellung entwickelt (Schema 3.20).

1)

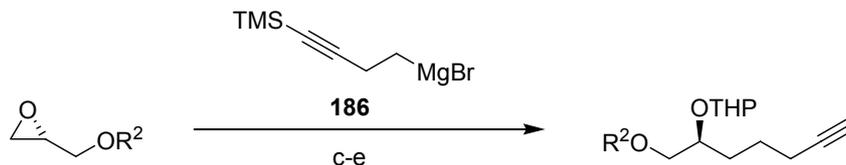


(R): 178  
(S): 179

R<sup>1</sup> = Me: (R): 180  
(S): 181

R<sup>1</sup> = Bn: (R): 182  
(S): 183

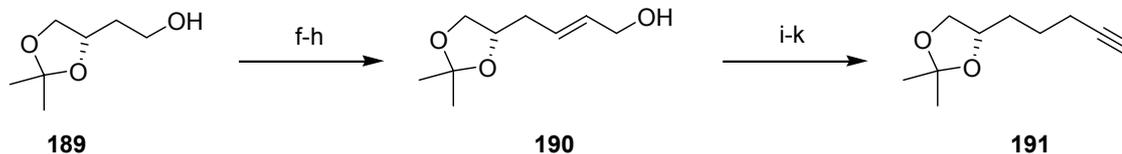
2)



R<sup>2</sup> = Me: 184  
R<sup>2</sup> = Bn: 185

R<sup>2</sup> = Me: 187  
R<sup>2</sup> = Bn: 188

3)

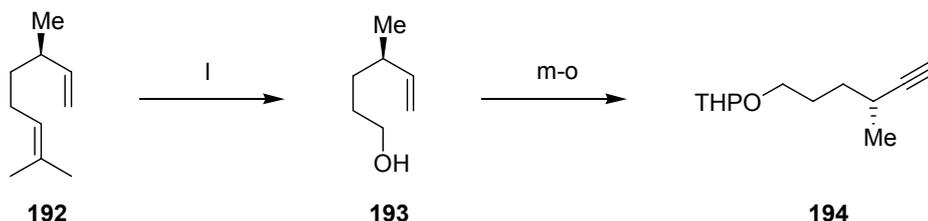


189

190

191

4)

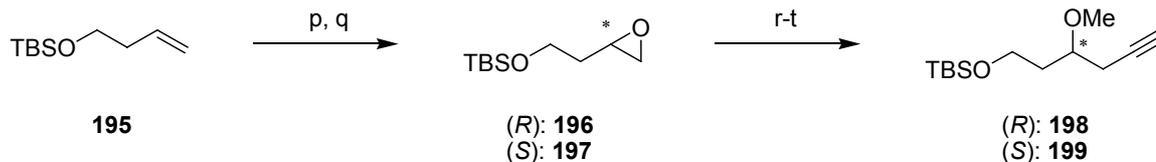


192

193

194

5)



195

(R): 196  
(S): 197

(R): 198  
(S): 199

Schema 3.20: Enantiomerenreine 5-Hexin-1-ole als Bausteine.

a) (Allenyl)MgBr (2.0 Äquiv.), Et<sub>2</sub>O, -10 °C, 35 min, 92%, ≥ 98% *ee*; b) NaH (1.5 Äquiv.), MeI (2.0 Äquiv.), THF, 0 °C bis Raumtemp., 71% oder NaH (1.5 Äquiv.), BnBr (2.0 Äquiv.), Raumtemp., 16 h, 52%; c) Alkin in THF (1.3 Äquiv.), CuI (0.05 Äquiv.), THF, -40 °C, 99% für Epoxid 184 und quant. für Epoxid 185; d) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, Raumtemp., 5 h, 71% und 70%, ≥ 98% *ee*; e) DHP (1.35 Äquiv.), PTSA (0.03 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Raumtemp., 2 h, 94% für 187 und quant. für 188; f) NaOCl (1.1 Äquiv.), TEMPO (0.01 Äquiv.), KBr (0.1 Äquiv.), 0 °C, 30 min, 79%; g) Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Me (1.0 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,

Raumtemp., 5 h, 83%; h) DIBAH in Toluol (2.5 Äquiv.), -78 °C, 1 h, quant.; i) MnO<sub>2</sub> (22 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C bis Raumtemp., 90 min, 80%; j) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>/C (0.1 Äquiv.), EtOAc, 3.5 h, 99%; k) LDA in Hexan/THF (1.2 Äquiv.), TMSCHN<sub>2</sub> (1.2 Äquiv.), -78 °C, 1 h, Refluxieren, 1 h, 75%; l) (i) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; (ii) NaBH<sub>4</sub> (1.5 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 0 °C bis Raumtemp., 1 h, 91%, ≥ 98% *ee*; m) DHP (1.35 Äquiv.), PTSA (0.03 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C bis Raumtemp., 3 h, 95%; n) Br<sub>2</sub> (1.1 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 5 min, 93%; o) (i) NaNH<sub>2</sub> (2.5 Äquiv.), THF, -78 °C bis Raumtemp., 2 h, (ii) Refluxieren, 19 h, 61%; p) *m*-CPBA (1.50 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Raumtemp., 8 h, 90%; q) (*S,S*)- bzw. (*R,R*)-(-)-*N,N'*-bis(3,5-di-*t*-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediaminocobalt(II) (0.005 Äquiv.), H<sub>2</sub>O (0.52 Äquiv.), AcOH (0.02 Äquiv.), THF, Raumtemp., 47%, ≥ 98% *ee*; r) *n*-BuLi in Hexan (2.5 Äquiv.), TMSC≡CH (2.5 Äquiv.), BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (2.5 Äquiv.), THF, -78 °C, 93%; s) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, Raumtemp., 5 h, 84%, ≥ 98% *ee*; t) NaH (1.5 Äquiv.), MeI (4.0 Äquiv.), THF, 0 °C, 95%.

Die Ringöffnung der tetrahydropyranyl(THP)-geschützten Glycidole **178** und **179** mit Allenylgrignard mit anschließender Alkylierung mit Methyljodid oder Benzylbromid unter basischen Bedingungen lieferte die Alkine **180-183** (Reihe 1).

Die kupferkatalysierte Addition des Alkingrignards **186**<sup>[91]</sup> an die Epoxide **184** und **185** ergab nach Schützung der freien Alkohole und Desilylierung die beiden Alkinole **187** und **188** (Reihe 2).

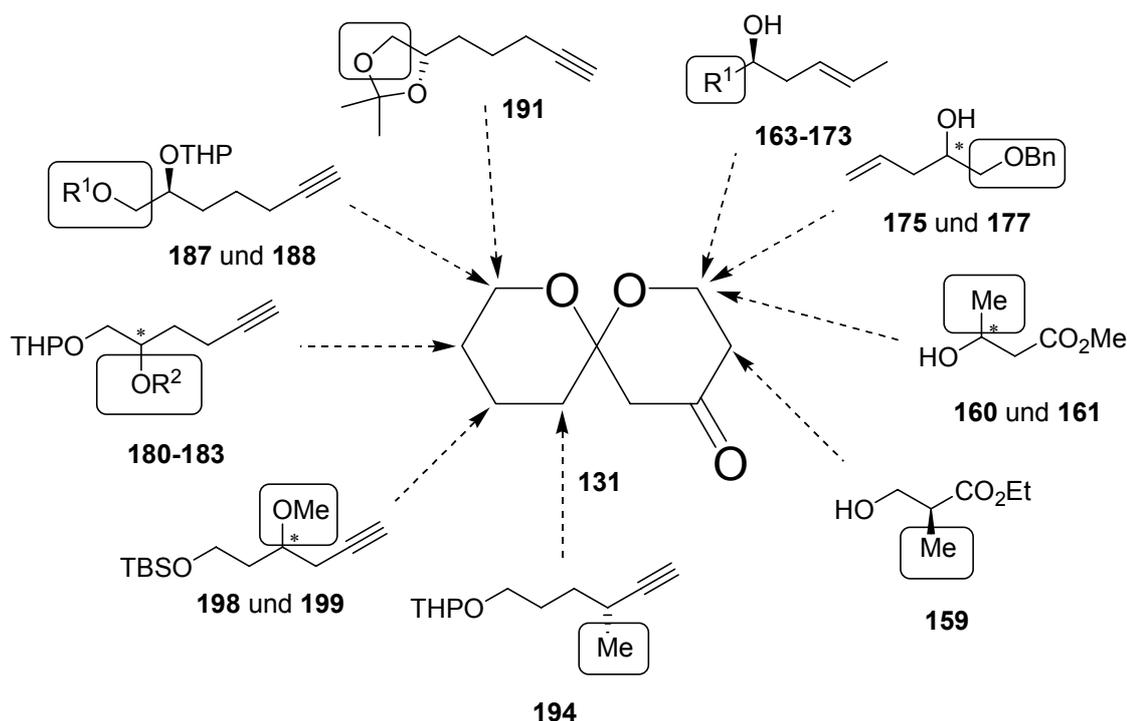
Der von (*S*)-Äpfelsäure abgeleitete Alkohol **189** konnte mittels Oxidation zum Aldehyd, Wittig-Olefinierung und Reduktion der Esterfunktion in den Homoallylalkohol **190** überführt werden. Oxidation zum Aldehyd, Hydrierung der Doppelbindung und Alkinylierung<sup>[92]</sup> mittels einer Colvin-Umlagerung mit Trimethylsilyldiazomethan ergaben das ketalgeschützte Alkin **191** (Reihe 3).

(-)- $\beta$ -Citronellen war die Startverbindung für die Synthese von Alkin **194**. Selektive Ozonolyse der trisubstituierten Doppelbindung und reduktive Aufarbeitung des Ozonids mit Natriumborhydrid ergaben den chiralen Alkohol **193**. Durch Schützen des primären Alkohols, Bromierung der Doppelbindung und doppelte Eliminierung entstand das Alkin **194** (Reihe 4).

Durch Epoxidierung und kinetisch, hydrolytische Racematspaltung nach Jacobsen et al.<sup>[93]</sup> wurden die beiden Epoxide **196** und **197**, ausgehend vom silylgeschützten Homoallylalkohol **195**, in hoher Enantiomerenreinheit dargestellt ( $\geq 98\%$  ee). Die Ringöffnung der beiden Epoxide mit Lithiumacetylid unter lewis-sauren Bedingungen mit anschließender Desilylierung und Alkylierung mit Methyljodid erbrachten die beiden Alkine **198** und **199** (Reihe 5).

Die Bestimmung der Enantiomerenreinheit sowohl der Homoallylalkohole als auch der Alkinole erfolgte in der Regel durch Derivatisierung der ungeschützten sekundären Alkohole mit der Mosher-Säure ((*R*)-(+)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -trifluormethyl-2-phenylpropansäure = (*R*)-(+)-MTPA) und anschließender <sup>1</sup>H-NMR-Analyse der entsprechenden Ester.<sup>[94]</sup> Lediglich für Alkin **194** wurde nach der Darstellung beider Enantiomere die Enantiomerenreinheit durch chirale Gaschromatographie bestimmt.

Mit diesen Bausteinen waren nahezu alle Positionen am Spiroketalgerüst durch die entwickelte Synthesesequenz zugänglich (Schema 3.21).



R<sup>1</sup> = Ph, Cy, *n*-Bu, *i*-Pr, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ph, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Bn  
R<sup>2</sup> = Me, Bn

**Schema 3.21:** Übersicht über die verwendeten Bausteine und die korrespondierenden Variationsstellen am Spiro[5.5]ketal.

### 3.2.5 Die Bibliothek

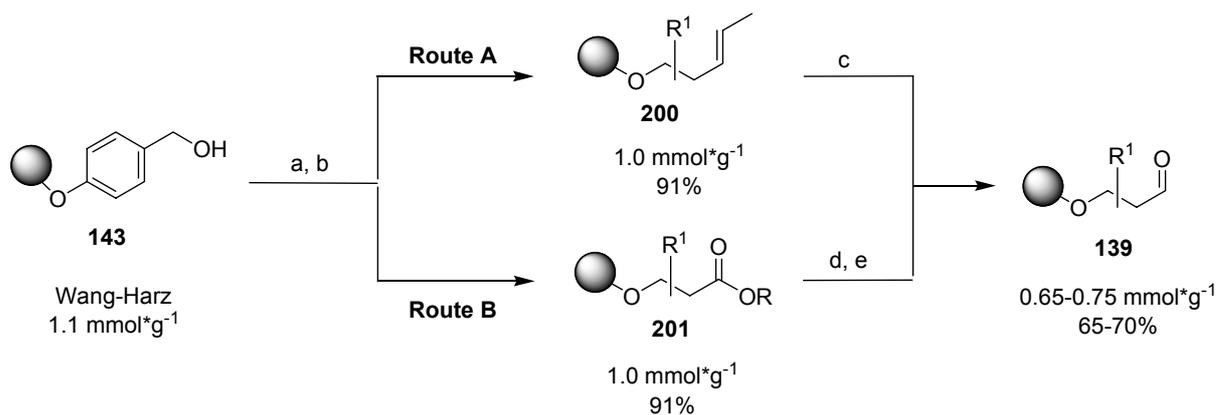
#### 3.2.5.1 Synthese der einzelnen Bibliotheksmitglieder

Die Beladung des als Trichloracetimidat aktivierten Wang-Harzes verlief sowohl für primäre als auch für sekundäre Alkohole in gleich hohen Ausbeuten (Schema 3.22). Dabei spielte es keine Rolle, ob das Trichloracetimidat-Harz mit einem Homoallylalkohol oder einem  $\beta$ -Hydroxyester beladen wurde. Entscheidend waren der strikte Ausschluss von Feuchtigkeit und die gute Qualität des dargestellten Trichloracetimidats, die über FT-IR-Spektroskopie kontrolliert wurde.

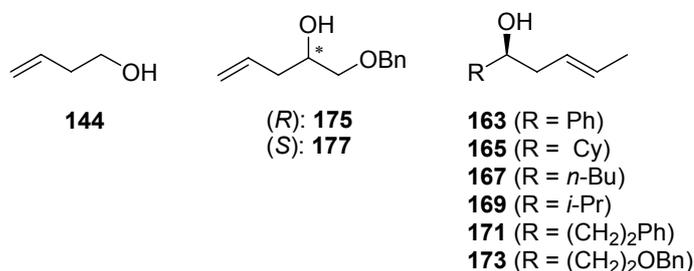
Die Reduktion des Esters **201** zum Polymer-gebundenen Alkohol verlief sauber und auch die Oxidation mit IBX zum Aldehyd **139** erbrachte noch gute Beladungen von 0.65-0.70 mmol\*g<sup>-1</sup>. Problematisch war allerdings ein farbloser Niederschlag, der während der Oxidation auftrat und sich in unterschiedlichsten Lösungsmitteln als unlöslich herausstellte. Die Vermutung liegt nahe, dass es sich dabei um Aluminiumsalze handelte, die nach der Reduktion bei der Aufarbeitung mit 10%iger Essigsäure in Methanol / THF = 1 / 1 nicht vom Polymer gelöst worden waren. Es wurden keine stärkeren Säuren zur Aufarbeitung der Reduktion verwendet, um eine Spaltung des Wang-Linkers zu vermeiden. Die Abtrennung großer Teile des weißen Niederschlags gelang schließlich mit Hilfe einer groben Glasfritte. Diese hielt das Harz zurück, ließ den feinen Niederschlag aber durch. Die geringen Reste des Niederschlags, die auf diese Weise nicht entfernt werden konnten, führten zu keiner Beeinträchtigung der nachfolgenden Reaktionen.

Die Ozonolyse der Polymer-gebundenen Homoallylalkohole **200** stellte im Vergleich zu den immobilisierten Estern einen effektiveren Zugang zu den  $\beta$ -Hydroxyaldehyden **139** dar, da ein Reaktionsschritt gespart wurde. Die Beladungen lagen im Bereich von 0.70-0.75 mmol\*g<sup>-1</sup>.

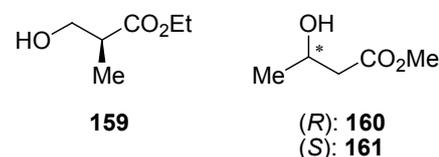
Im Allgemeinen konnte nach vier Wochen Lagerzeit bei einer Temperatur von 0 °C für die am Wang-Harz gebundenen Aldehyde **139** eine leichte Abnahme der Beladung festgestellt werden, die wahrscheinlich auf eine Retroaldolreaktion der Polymer-gebundenen  $\beta$ -Hydroxyaldehyde zurückzuführen ist.



### Homoallylalkohole (Route A)



### $\beta$ -Hydroxyester (Route B)



#### Schema 3.22: Festphasensynthese der $\beta$ -Hydroxyaldehyde.

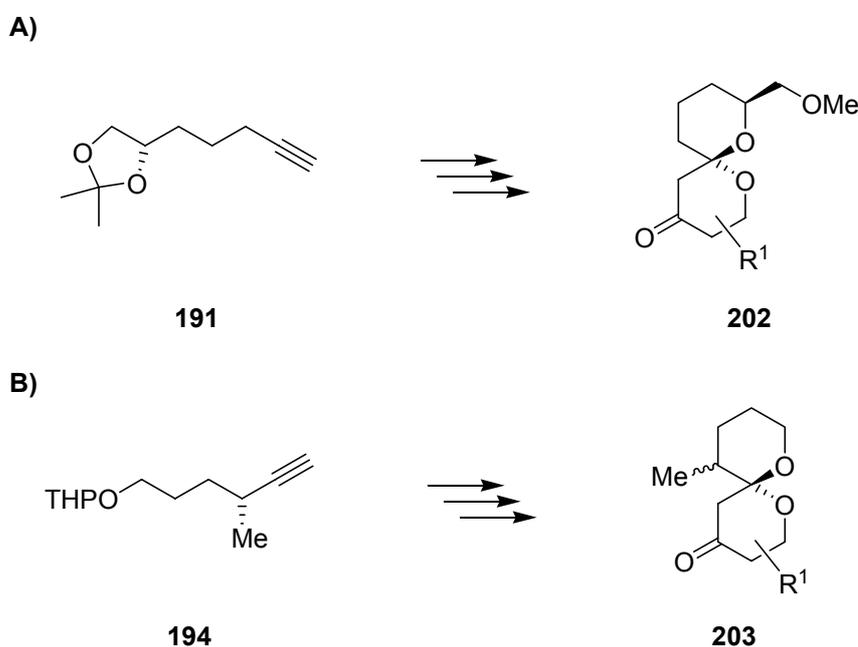
a) Cl<sub>3</sub>CCN (19 Äquiv.), DBU (0.88 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 40 min; b) Alkohol (2.5 Äquiv.), BF<sub>3</sub>\*Et<sub>2</sub>O (0.33 Äquiv.), Cyclohexan / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1 / 1, 15 min, 91% über 2 Stufen; c) O<sub>3</sub>, -78 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 7-8 min; PPh<sub>3</sub> (5.0 Äquiv.), -78 °C bis Raumtemp., 16 h, 70%; d) DIBAH (5.0 Äquiv.), THF / Toluol, Raumtemp., 5 h, 90%; e) IBX (5.0 Äquiv.), DMSO / THF = 1 / 1, Raumtemp., 16 h, 83%.

Die anschließende Umsetzung der Aldehyde mit den verschiedenen Alkinen wurde stichprobenartig mittels FT-IR-Spektroskopie verfolgt.

Die nukleophile Addition der Alkin-Bausteine verlief unproblematisch. Trotz schwankender Gesamtausbeuten konnte kein direkter Zusammenhang zwischen den verwendeten Bausteinen und der erhaltenen Ausbeute gefunden werden. Eine Erklärung für die Schwankungen in den Gesamtausbeuten könnte die am Polymer anhängende Feuchtigkeit, die durch die üblichen Trocknungsprozeduren nicht entfernt werden konnten, aber auch die Verwendung ältere Aldehyd-Harze sein, deren Beladung durch Zerfall der  $\beta$ -Hydroxyaldehyde geringer war als angenommen.

Durch Verwendung von IBX konnte eine saubere Oxidation des immobilisierten Propargylalkohols zum Alkinon erreicht werden. Niederschläge traten dabei nicht auf.

Für die in Kapitel 3.2.3.1 angegebenen Spaltungsbedingungen, 3% Methansulfonsäure in Dichlormethan und 19 Stunden Reaktionszeit, wurde im Fall von Alkin **194** (Schema 3.20, Reihe 4) eine Teilepimerisierung an C-11 im Spiroketalgerüst gefunden (**203**). Diese ist auf die stark sauren Bedingungen und die Länge der Reaktionszeit zurückzuführen, die, wie durch Perron und Albizati beschrieben,<sup>[39]</sup> zur Ringöffnung des Spiroketals und zur Enolbildung führen können (Schema 3.23). Die Reduktion der Säurekonzentration auf 2% und die Verkürzung der Reaktionszeit auf zwei Stunden vermieden die Epimerisierung.



**Schema 3.23:** A) Nukleophile Substitution unter sauren Bedingungen; B) Epimerisierung am  $\alpha$ -Carbonyl-Kohlenstoff unter sauren Bedingungen.

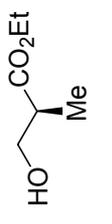
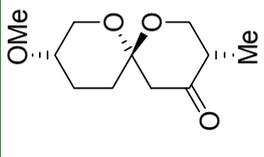
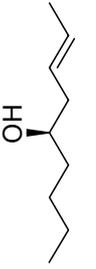
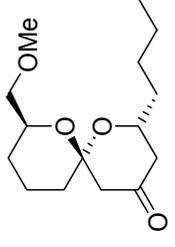
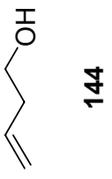
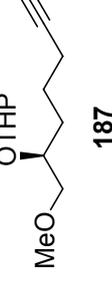
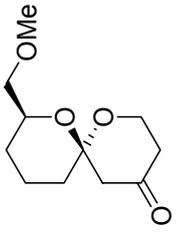
Für das Alkin **191** wurden unter den ursprünglichen Spaltungsbedingungen, nicht wie gewünscht, Spiroketale mit freier Alkoholfunktion gebildet, sondern methylierte Derivate (**202**) (Schema 3.23). Eine Reduktion der Säurekonzentration auf 2% und die Verkürzung der Reaktionszeit auf zwei Stunden half auch in diesem Fall.

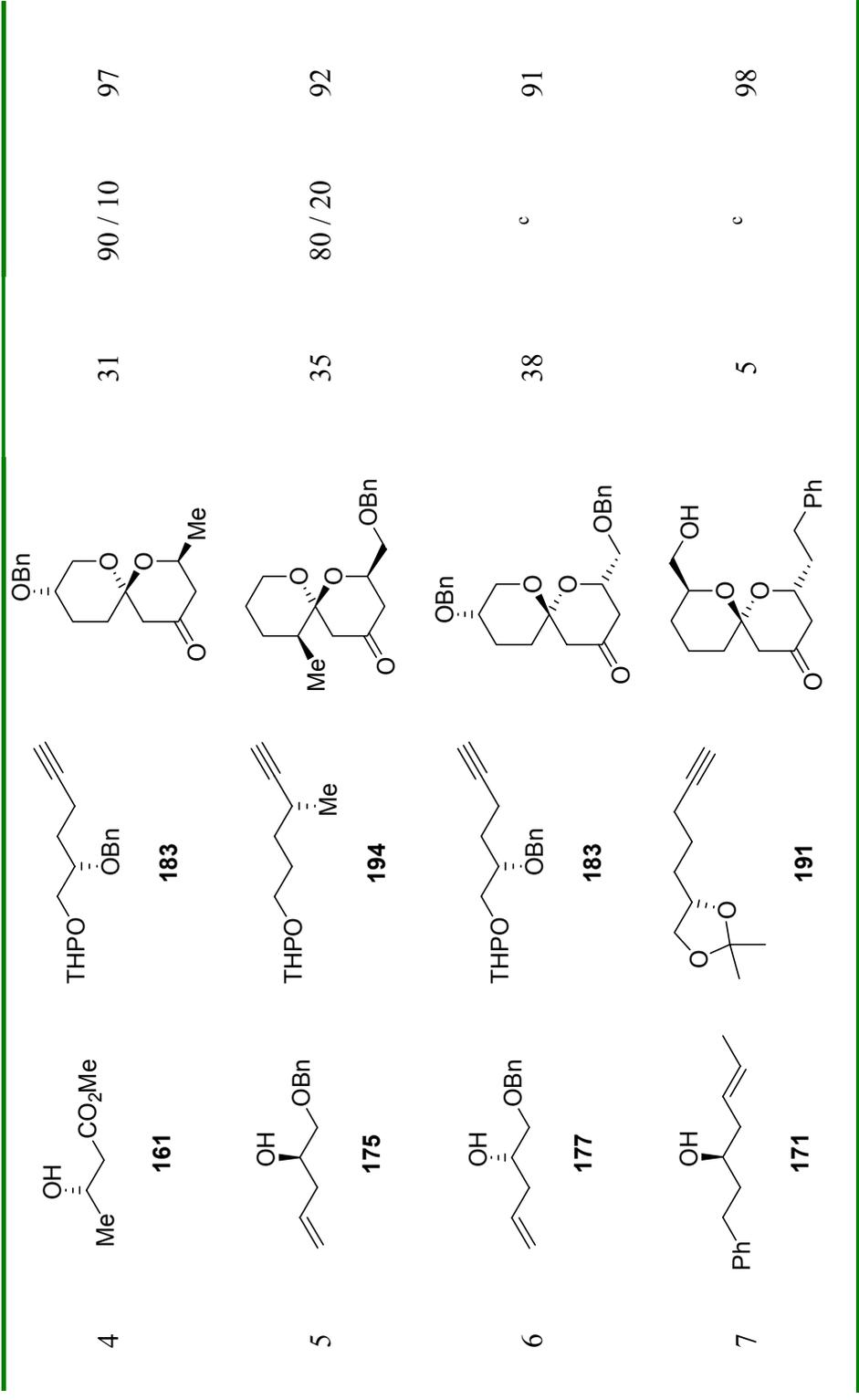
Die Kombination der 5-Hexin-1-ole mit den  $\beta$ -Hydroxyestern und Homoallylalkoholen führte schließlich zu 92 Spiroketalen. Die meisten Verunreinigungen waren im Vergleich zum gewünschten, zyklisierten Produkt sehr polar und konnten durch einfache

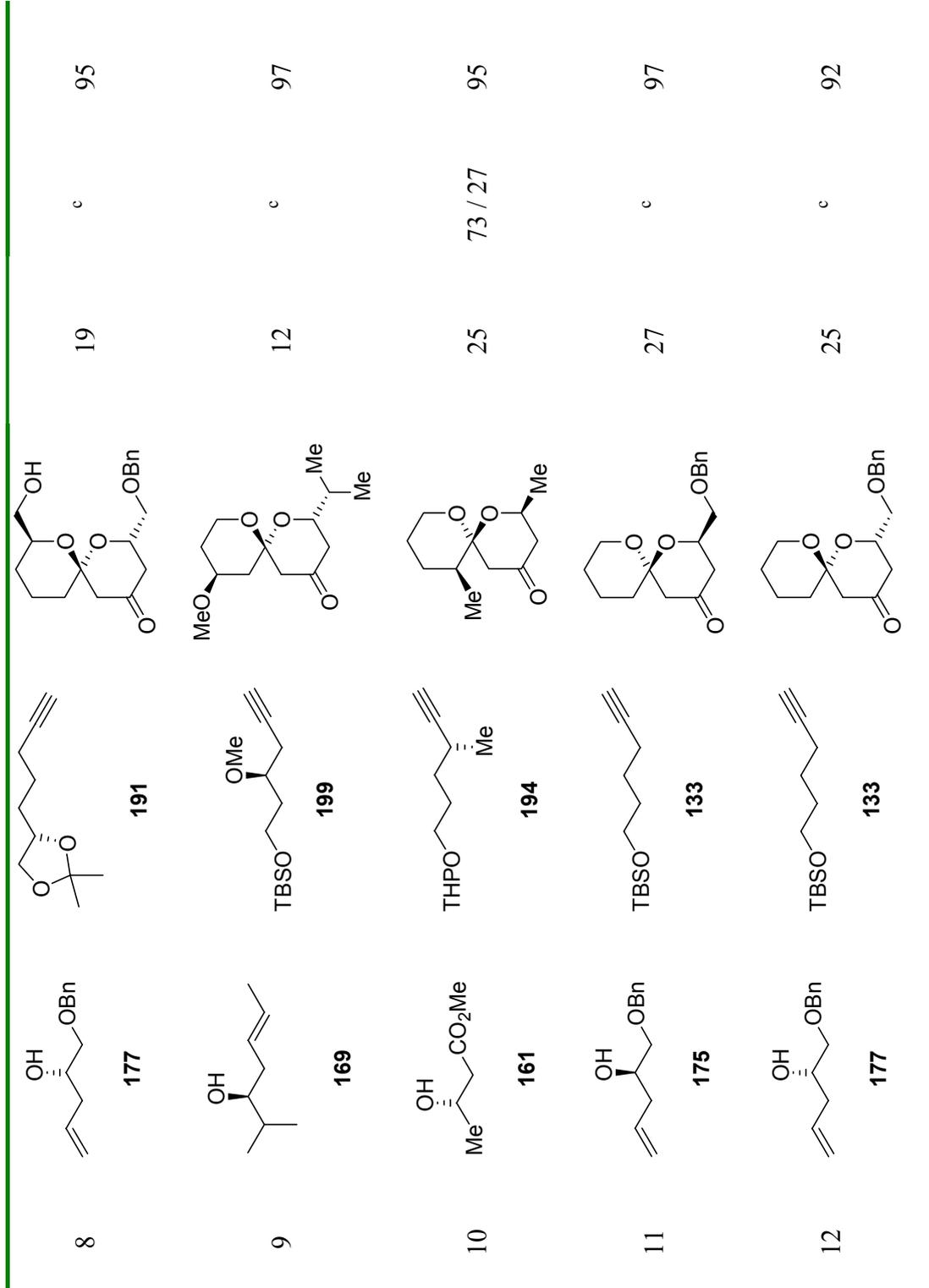
Säulenchromatographie abgetrennt werden. Die Spiro[5.5]ketale wurden in guter Reinheit von 90% bis  $\geq 98\%$  isoliert (bestimmt durch GC-MS und  $^1\text{H-NMR}$ ).

61 der 92 Spiroketale fielen als einzelnes Diastereomer an (bestimmt durch GC-MS), wohingegen die restlichen als Diastereomeregemische in Verhältnissen von 97 / 3 bis 50 / 50 gebildet wurden. Allgemein traten insbesondere dann Diastereomeregemische auf, wenn durch die Bausteine gleichzeitig äquatoriale und axiale Substituenten am Spiroketalgerüst eingeführt worden waren. Die Gesamtausbeuten rangierten zwischen 5% und 45% über sieben Stufen an der Festphase (Tabelle 3.3).

**Tabelle 3.3:** Beispiele für die Bibliothekssynthese an der Festphase. [a] Gesamtausbeute über 7 Stufen an der Festphase. [b] bestimmt durch GC-MS. [c] als einzelnes Diastereomer erhalten.

Nr.	Baustein 1	Baustein 2	Produkt	Ausbeute <sup>[a]</sup> [%]	<i>dr</i> <sup>[b]</sup>	Reinheit <sup>[b]</sup> [%]
1	 159	 181		45	80 / 20	91
2	 167	 187		12	c	94
3	 144	 187		38	c	94

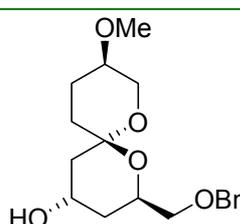
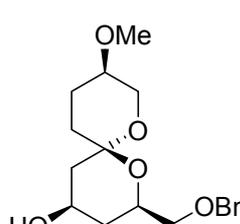
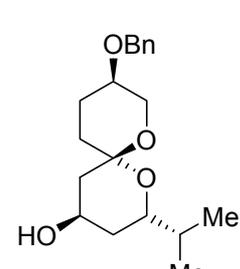




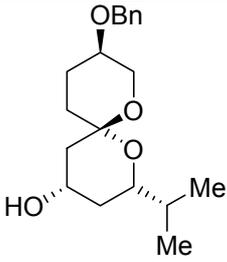
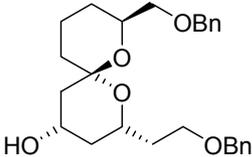
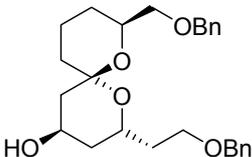
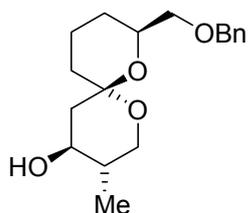
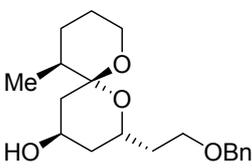
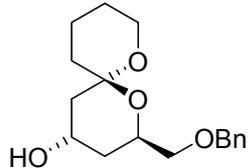
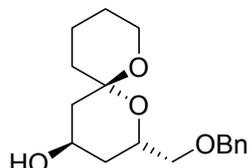
### 3.2.5.2 Derivatisierung mit Festphasen-gebundenem Ammoniumborhydrid

Von den Spiro[5.5]ketalen, die als reine Diastereomere erhalten worden waren, wurden 33 einer Reduktion mit Polymer-gebundenem Ammoniumborhydrid unterworfen. Wie bereits in Kapitel 3.2.3.2 erwähnt, war die Diastereoselektivität bei Verwendung des Borreagenzes gering und resultierte in Epimerengemischen in Verhältnissen von 70 / 30 bis 55 / 45 zugunsten des axialen Spiroketalalkohols. Die Epimerengemische konnten mittels präparativer HPLC getrennt werden. Die 4-Hydroxyspiro[5.5]ketalen wurden somit in einer Reinheit von 93% bis  $\geq 98\%$  (ermittelt durch GC-MS, LC-MS und  $^1\text{H-NMR}$ ) und Ausbeuten von 60% bis 98% isoliert (Summe über beide Epimere) (Tabelle 3.4). Insgesamt wurden auf diese Weise nach der Trennung durch HPLC weitere 55 Spiroketalen synthetisiert, so dass eine Bibliotheksgröße von insgesamt 147 Verbindungen erreicht wurde.

**Tabelle 3.4:** Beispiele für reduzierte Bibliotheksmitglieder. [a] für eine Stufe vom entsprechenden Keton. [b] bestimmt durch GC-MS.

Nr.	Produkt	Ausbeute <sup>a</sup> [%]	Reinheit <sup>b</sup> [%]
1		39	94
2		37	98
3		46	97

---

4		40	98
5		39	95
6		48	98
7		49	94
8		39	94
9		45	95
10		55	94

---

### 3.2.5.3 Stereochemische Analyse der Bibliotheksmitglieder

Für elf der synthetisierten Spiro[5.5]ketale, die als einzelne Diastereomere erhalten worden waren bzw. nach der Reduktion mit Hilfe der präparativen HPLC erfolgreich getrennt werden konnten, gelang durch COSY-, HMQC und HMBC-Experimente die genaue Zuordnung der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale. Für sechs dieser Verbindungen konnte mit Hilfe von NOE-Experimenten die Konfiguration des Spiro-Kohlenstoffs ermittelt werden (Abbildung 3.2). Für die sechs untersuchten Spiro[5.5]ketale gilt, dass sie eine bisaxiale Anordnung der C-O-Bindungen aufweisen, die zu einer doppelten, anomeren Stabilisierung führt (vgl. Schema 1.4, Konformer A). Dies wurde durch die enge Nachbarschaft zwischen H-2 und H-8 und einem dementsprechend deutlichen NOE-Signal bewiesen. Zusätzliche NOE-Signale zwischen der Isopropylgruppe in 2-Position und H-8 in Verbindung **207** oder zwischen H-2 und dem axial orientierten H-10 in den Spiro[5.5]ketalen **205** und **206** bestätigten die dargestellten Konformationen. Für den Alkohol **208** konnte die äquatoriale Anordnung der OH-Funktion durch NOE-Signale der äquatorialen Protonen H-3 und H-5 mit dem axial orientierte Proton H-4 nachgewiesen werden.

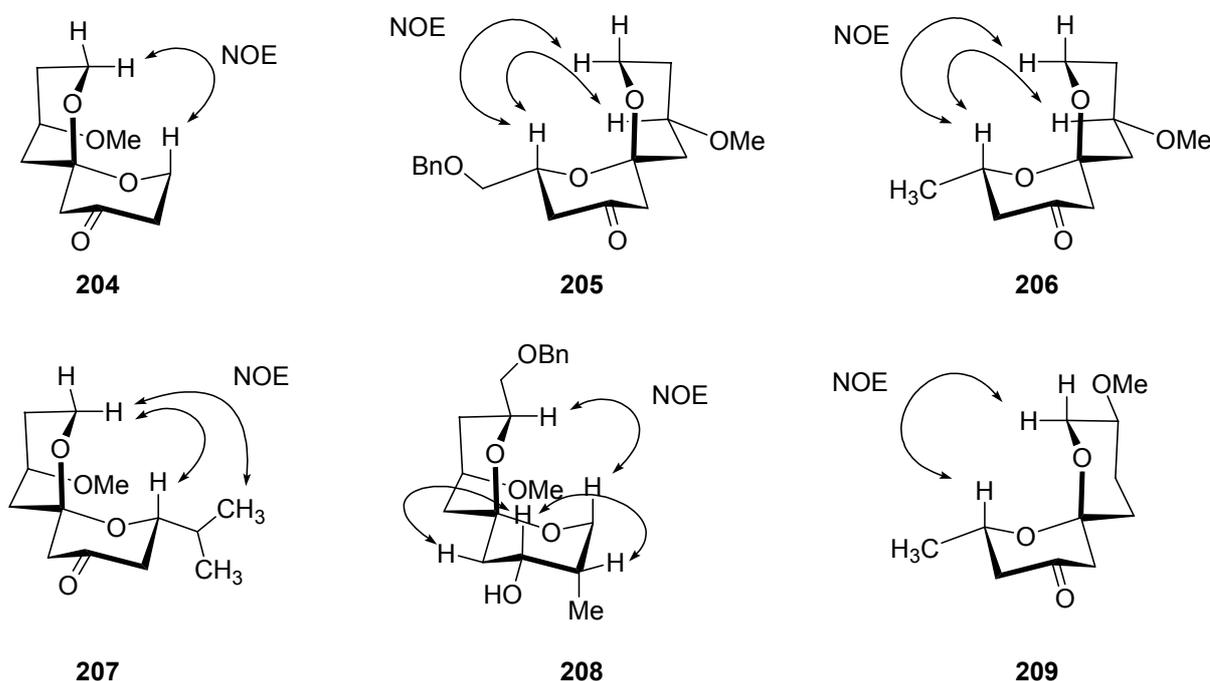
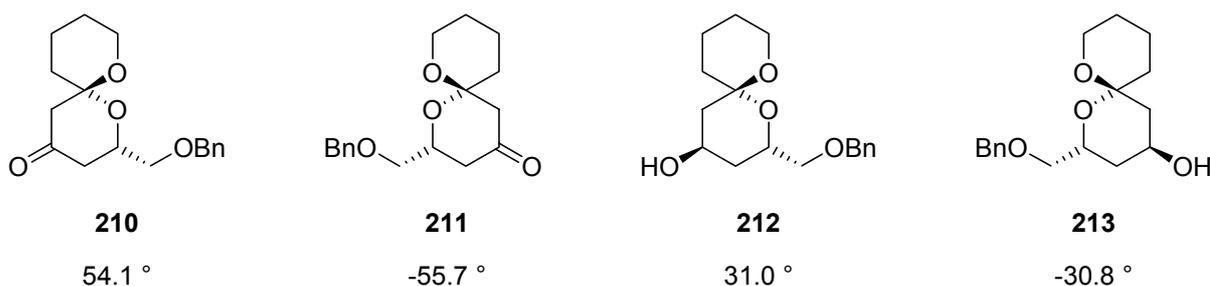


Abbildung 3.2: Strukturuntersuchung an ausgewählten Bibliotheksmitgliedern durch NOE-Experimente.

Die beiden Spiroketale, die in Diastereomergemischen auftraten, konnten mit Hilfe von  $^{13}\text{C}$ -NMR-Verschiebungen unterschieden werden: Für Spiroketale mit bisaxialer Orientierung der C-O-Bindungen und doppelter anomerer Stabilisierung findet im Vergleich zu Spiroketalen mit nur einem anomeren Effekt eine Hochfeldverschiebung statt.<sup>[95]</sup> Zusätzlich erscheinen äquatoriale Methylgruppen in 2- oder 8-Position bei tieferem Feld als bei axialen Methylgruppen.<sup>[95]</sup> Für alle Gemische wurde eine Bevorzugung der Konformere mit bisaxialer Anordnung der C-O-Bindungen gefunden. Das im Überschuss vorliegende Konformer entspricht dabei wahrscheinlich den Konformeren **B** oder **C**, die nur durch einen anomeren Effekt stabilisiert werden (Schema 1.4).

Ein Verlust an Stereoinformation während der Festphasensynthese konnte nicht beobachtet werden.  $^1\text{H}$ -NMR-Analysen mit Europium(III)tris[3-(trifluoromethylhydroxymethylen)-(+)-camphorat] ( $\text{Eu}(\text{tfc})_3$ ) zeigten jeweils nur ein Enantiomer.<sup>[96]</sup> Entgegengesetzte Enantiomere innerhalb der Bibliothek wiesen entgegengesetzte, spezifische Drehwerte auf (Abbildung 3.3).



**Abbildung 3.3: Enantiomere weisen entgegengesetzte spezifische Drehwerte auf.**

### 3.3 Die Aldol-Route

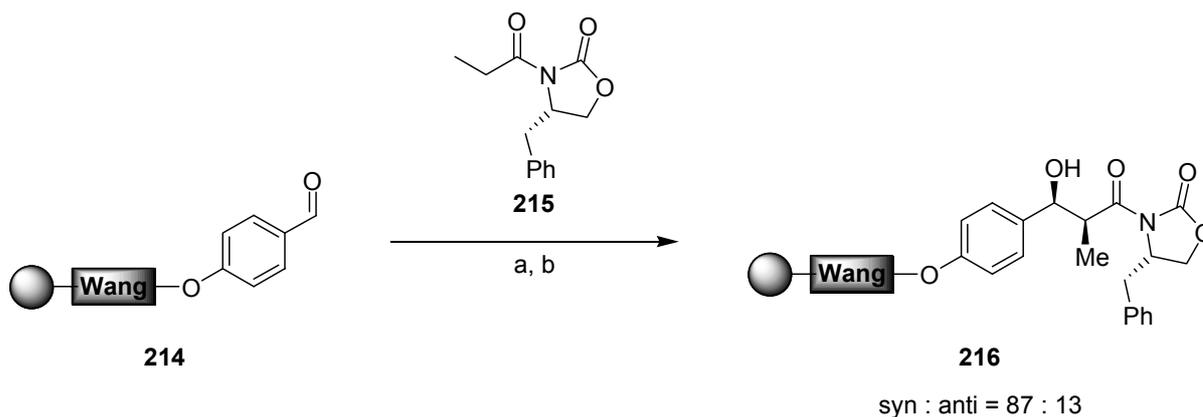
Parallel zur DIHMA-Route wurde eine zweite Strategie entworfen, die anders als die vorstehend beschriebene Synthese nicht von enantiomerenreinen Bausteinen ausgeht, sondern stereoselektive Methoden an der Festphase einsetzt.

Allgemein stehen erst wenige asymmetrische Methoden zur Synthese am polymeren Träger zur Verfügung (vgl. Kapitel 3.5.1). Zur Synthese enantiomerenreiner Naturstoffanaloga werden üblicherweise enantiomerenreine Bausteine verwendet. Lediglich bei der Diversitätsorientierten Bibliothekssynthese wurden in jüngster Zeit häufiger asymmetrische Methoden an der Festphase verwendet, um in effizienter Weise die Stereochemie als weiteres Diversitätselement zu berücksichtigen.<sup>[33, 35, 97]</sup> In dieser Arbeit soll gezeigt werden, dass dies auf die gleiche Art für die Naturstoff-basierte Synthese möglich ist.

#### 3.3.1 Asymmetrische Enolatchemie am polymeren Träger

Erste Beispiele von Enolatchemie an der Festphase gehen auf die Arbeiten der Gruppen um Allin und Burgess zurück.<sup>[98]</sup> Durch Immobilisierung von „Evans“-Oxazolidinon-Derivaten an polymeren Träger und Erzeugung des Enolats gelang die anschließende asymmetrische Alkylierung mit reaktiven Elektrophilen. In wenigen Beispielen wurden dabei mäßige bis gute Stereoselektivitäten erreicht.

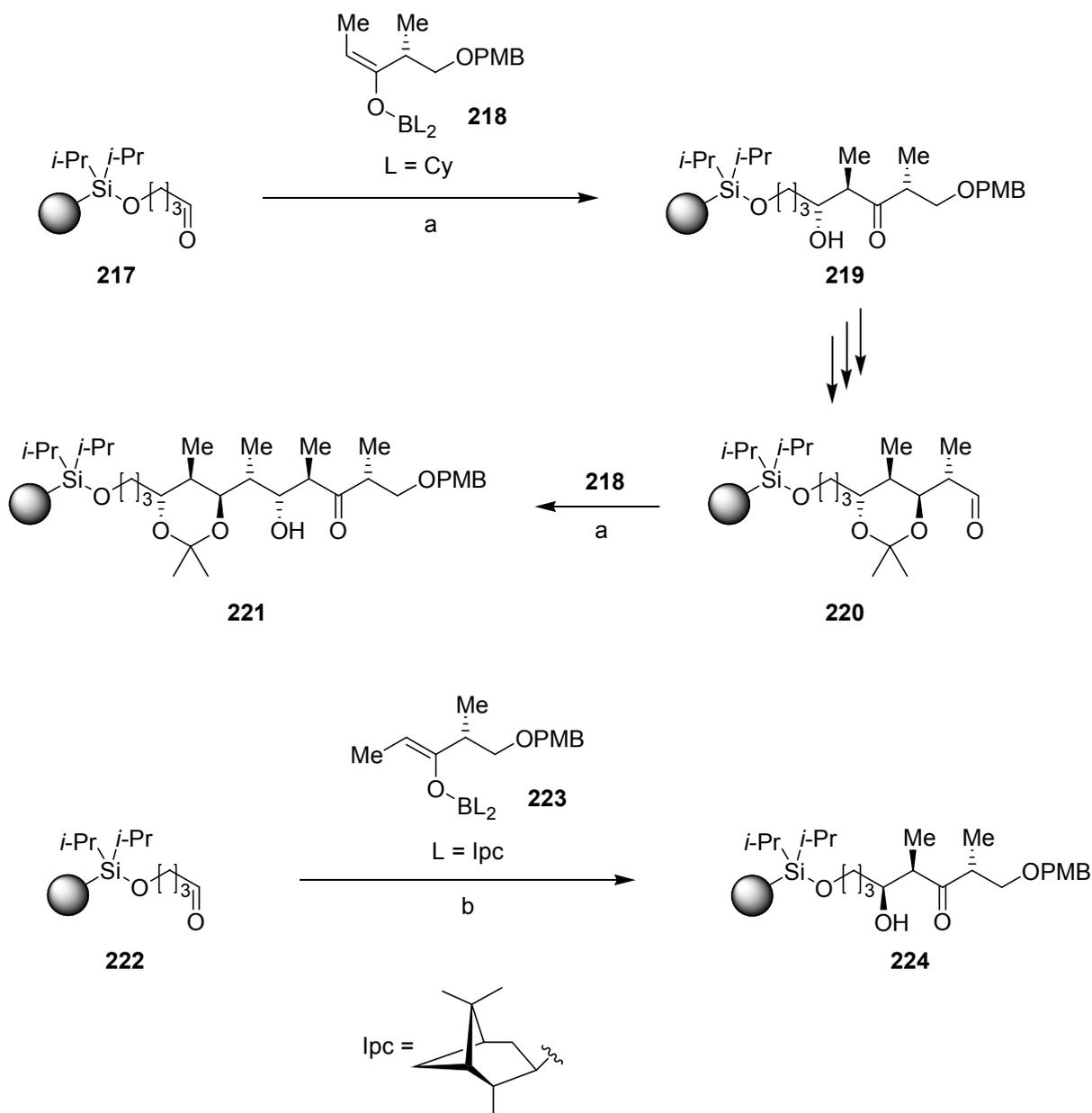
In zwei Arbeiten der Gruppe um Reggelin wurde gezeigt, dass die Umsetzung des am Wang-Harz gebundenen 4-Hydroxybenzaldehyds **214** mit dem Borenolat des „Evans“-Oxazolidinons **215** in guter Stereoselektivität gelingt (Schema 3.24).<sup>[99]</sup> Eine weitere Umsetzung zum Weinreb-Amid und anschließende Reduktion zum Alkohol an der Festphase sollten zeigen, dass eine iterative Anwendung der auf Evans zurückgehenden Aldolchemie möglich ist.



Schema 3.24: „Evans“-Aldolchemie an der Festphase.<sup>[99]</sup>

a) **215**, (*n*-Bu)<sub>2</sub>BOTf, NEt<sub>3</sub>, 6 h, -78 °C dann 12 h, 0 °C; b) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> / MeOH.

Mit dem Ziel, eine stereoselektive Polyketidsynthese an der Festphase zu ermöglichen, erarbeiteten die Mitarbeiter um Paterson die Aldolreaktion von enantiomerenreinen Aldolen mit immobilisierten, achiralen Aldehyden.<sup>[100, 101]</sup> Das in Lösung synthetisierte (*E*)-Borenolat **218**, das als weitere Bor-Liganden zwei Cyclohexylreste trug, reagierte in sehr hoher Diastereoselektivität von  $ds \geq 97\%$  zum *anti*-Aldolprodukt **219**. Durch weitere Transformationen an der Festphase konnte Verbindung **220** in den Polymer-gebundenen Aldehyd überführt werden, der wiederum mit dem Borenolat **218** in hoher Diastereoselektivität von  $ds \geq 97\%$  zum Polymer-gebundenen Polyketid **221** reagierte („matched“ Fall). Mit dem zu **220** analogen, geschützten *syn*-Diol gelang diese Reaktion in einer Diastereoselektivität von  $ds = 87\%$  („mismatched“ Fall).



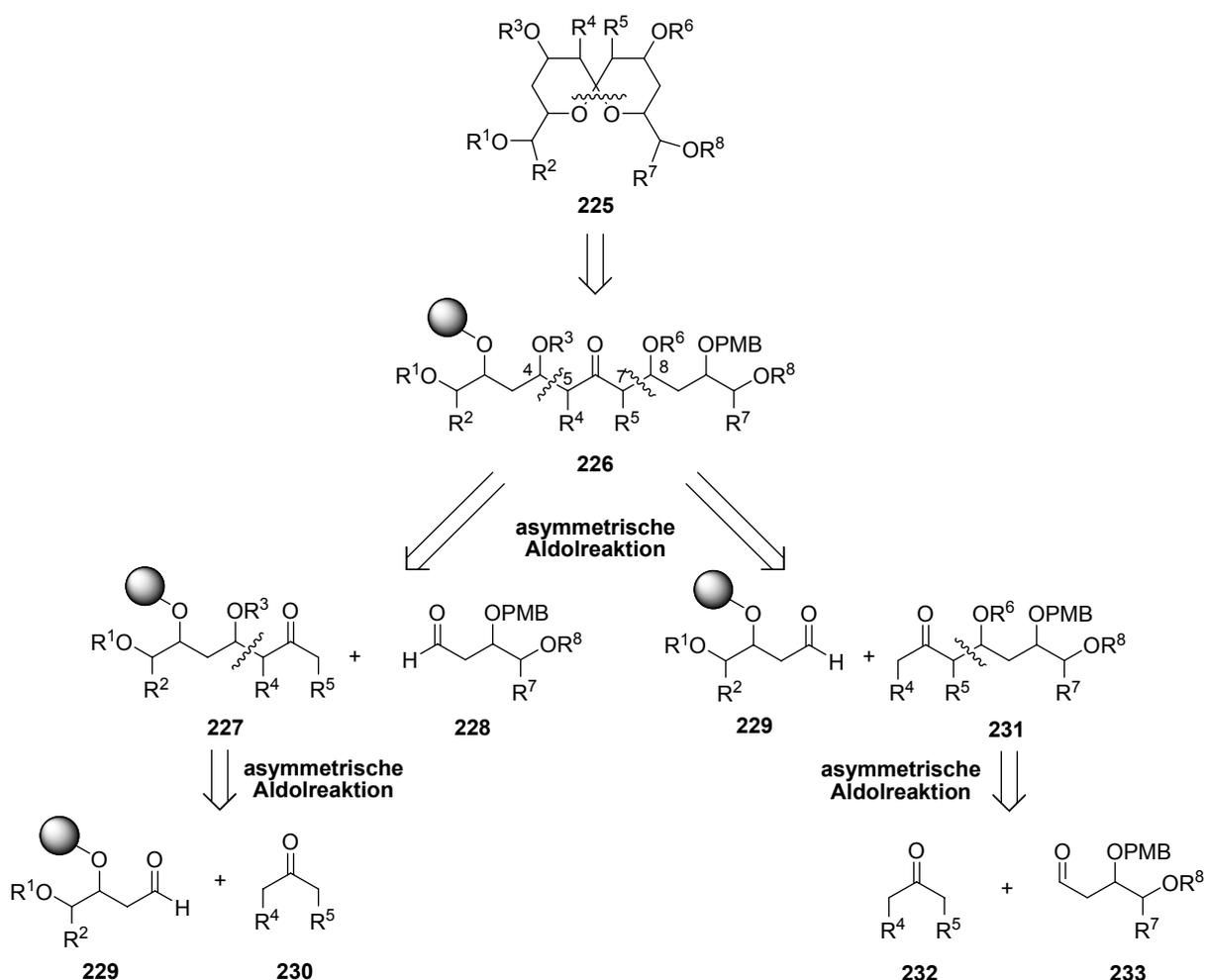
**Schema 3.25:** Iterative, stereoselektive Aldolchemie mit Borenolaten. (Cy = Cyclohexyl, lpc = Isopinocampheyl).<sup>[100]</sup>

a) (i) **218**, Et<sub>2</sub>O, -78 °C bis 0 °C, 20 h; Filtrieren und Waschen (2 Zyklen); (ii) 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, MeOH, DMF, pH 7 Puffer, 0 °C, 4 h; b) (i) Borenolat **223** (7.0 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, -78 °C bis 0 °C, 20 h; Filtrieren und Waschen (2 Zyklen); (ii) 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, MeOH, DMF, pH 7 Puffer, 20 °C, 3 h.

Die Verwendung des enantiomerenreinen (*Z*)-Borenolats **223**, welches mit zwei Isopinocampheyl-Liganden ausgestattet war, führte durch Umsatz mit dem Festphasengebundenen Aldehyd **222** zum entsprechenden *syn*-Aldolprodukt **224** in einer Diastereoselektivität von  $ds \geq 95\%$ .

### 3.3.2 Retrosynthese

Aufbauend auf den Befunden von Paterson und Mitarbeitern sollte eine Synthese entworfen werden, welche die Spiro[5.5]ketale **225** auf das lineare, Festphasengebundene Keton **226** zurückführt (Schema 3.26). Durch retrosynthetische Zerlegung von **226** zwischen C7 und C8 gelangt man zu dem immobilisierten Aldoladdukt **227** und dem  $\beta$ -Hydroxyaldehyd **228**, der in ähnlicher Form schon in der ersten Bibliothekssynthese zur Anwendung kam. Dementsprechend ist das Keton **226** durch eine asymmetrische Aldolreaktion zugänglich, wobei das Borenolat an der Festphase zu generieren ist.



Schema 3.26: Retrosynthese für die Aldol-Route an der Festphase.

Der Schnitt zwischen C4 und C5 führt zu dem Keton-Baustein **230** und zum Polymer-gebundenen  $\beta$ -Hydroxyaldehyd **229**, der ebenfalls schon für die DIHMA-Route synthetisiert wurde. Erneut ist der entscheidende Syntheseschritt eine asymmetrische Aldolreaktion eines in Lösung synthetisierten Borenolats mit dem Polymer-gebundenen Aldehyd **229**.

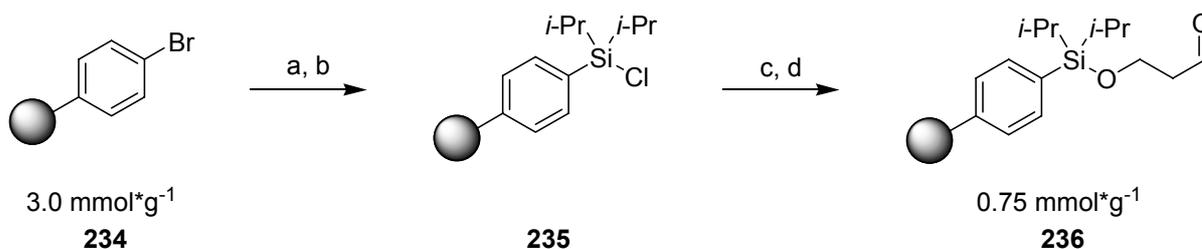
Da die Generierung eines Borenolats an der Festphase und die anschließende Aldolreaktion mit einem Aldehyd in Lösung bislang nicht durchgeführt worden war, wurde das Keton **226** auf eine asymmetrische Aldolreaktion des immobilisierten Aldehyds **229** mit dem in Lösung synthetisierten und geschützten Aldoladdukt **231** zurückgeführt, um die prinzipielle Durchführbarkeit der Spiro[5.5]ketalsynthese am polymeren Träger zu prüfen.

### 3.3.3 Entwicklung der Synthese

Die Entwicklung der folgenden Festphasensynthese geschah in enger Zusammenarbeit mit Dr. Okram Barun, der von Anfang 2002 bis Anfang 2004 als Postdoktorand in der Gruppe von Herrn Prof. Herbert Waldmann tätig war. Dr. Barun gelang darauf aufbauend eine Weiterentwicklung der Festphasensynthese und der Aufbau einer kleinen Bibliothek (Kapitel 3.3.3.3).

#### 3.3.3.1 Die Synthese am Silyl-Linker

Entsprechend den Vorarbeiten von Paterson et al. sollte Polystyrolharz ausgestattet mit einem Diisopropylsilyl-Linker eine ausreichende Stabilität für die geplanten Syntheseschritte garantieren. Ausgehend von *para*-bromierten Polystyrol **234** (Beladung  $3.0 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ ) konnte durch Halogen / Metall-Austausch mit *n*-Butyllithium und Umsetzung mit Diisopropyldichlorsilan das Festphasen-gebundene Diisopropylchlorsilan **235** hergestellt werden (Schema 3.27).<sup>[86]</sup> Unter inerten Bedingungen wurde 3-Buten-1-ol am Silyl-Linker verankert (Beladung =  $1.0 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ , bestimmt durch Spaltung mit Tetrabutylammoniumfluorid (1.0 M in THF)) und entsprechend den erarbeiteten Konditionen in der DIHMA-Route einer Ozonolyse mit reduktiver Aufarbeitung unterzogen. Die Beladung des Aldehydharzes **236** konnte mit Hilfe der DNPH-Bestimmung ermittelt werden und betrug  $0.75 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ .



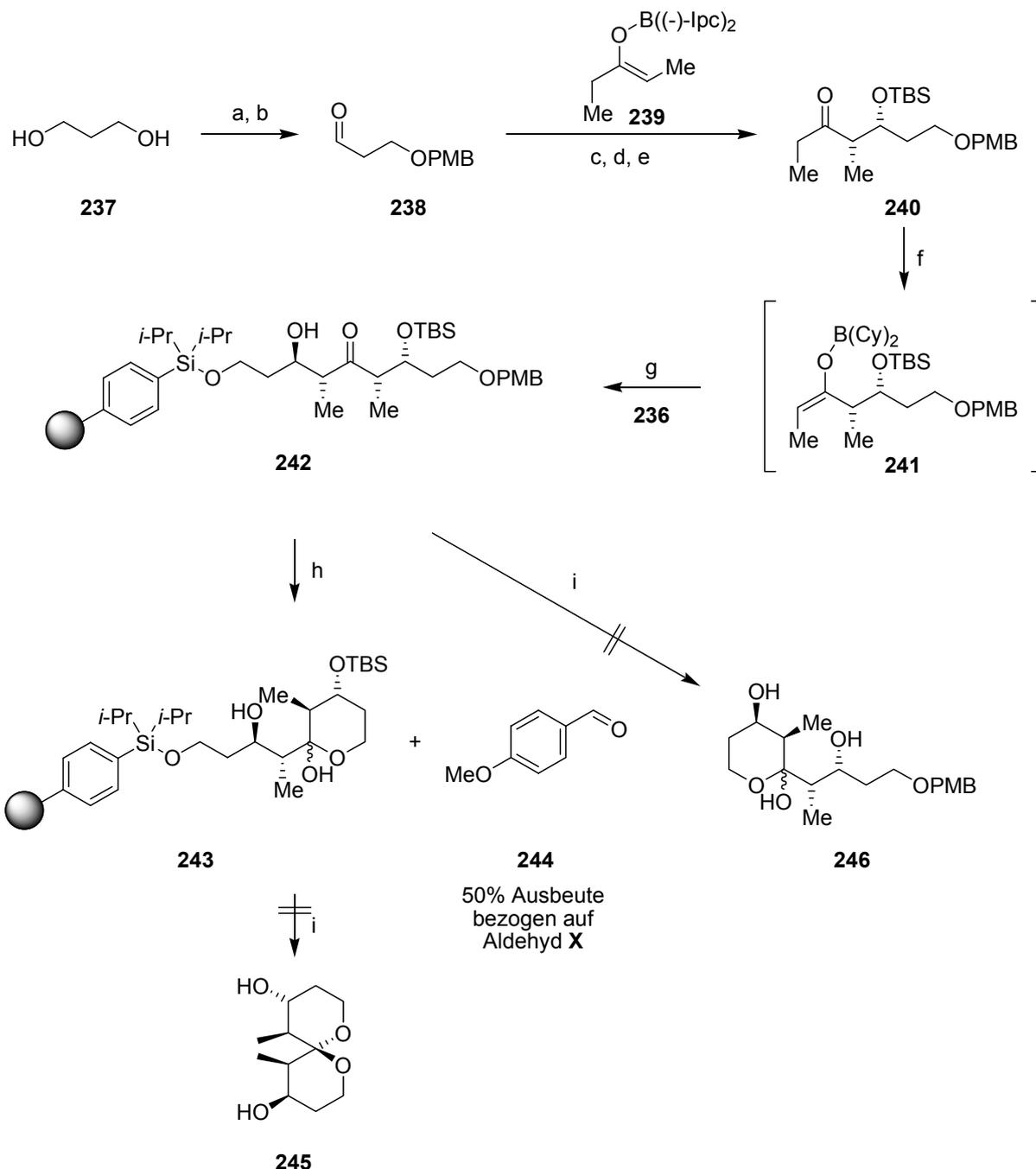
**Schema 3.27:** Synthese des am Silyl-Linker immobilisierten  $\beta$ -Hydroxyaldehyds **236**.

a) (i) 3.3 Äquiv. *n*-BuLi, Toluol, 2 h, Raumtemp.; (ii) 6.7 Äquiv. *n*-BuLi, Toluol, 2 h, 65 °C; b) 5.0 Äquiv. (*i*-Pr)<sub>2</sub>SiCl<sub>2</sub>, Cyclohexan, 30 min, Raumtemp.; c) 5.0 Äquiv. 3-Buten-1-ol, 0.05 Äquiv. DMAP, 5.0 Äquiv. 2,6-Lutidin; d) (i) O<sub>3</sub>, -78 °C, 10 min; (ii) 5.0 Äquiv. PPh<sub>3</sub>, -78 °C bis Raumtemp., 19 h; 25% über 4 Stufen.

Die Synthese des Aldolbausteins **240** begann mit 1,3-Propanediol (**237**), das durch Monobenzylierung mit *p*-Methoxybenzylchlorid und Swern-Oxidation den geschützten  $\beta$ -Hydroxyaldehyd **238** lieferte (Schema 3.28). Gemäß den Arbeiten von Paterson und Mitarbeitern gelang die Synthese des (*Z*)-Borenolats **239** ausgehend von (+)- $\alpha$ -Pinen und 3-Pentanon in drei Stufen.<sup>[102, 103]</sup> Es folgte die Umsetzung mit dem Aldehyd **238**. Nach oxidativer Aufarbeitung konnte das *syn*-Aldoladdukt **240** als einzelnes Diastereomer (*de*  $\geq$  98% (bestimmt durch HPLC)) isoliert werden. Die *syn*-Konfiguration wurde nach Silylierung des Aldolalkohols durch <sup>1</sup>H-NMR-Analyse bestimmt (<sup>3</sup>*J* = 4.7 Hz). Auf dieser Stufe konnte auch die Enantioselektivität der Aldolreaktion mittels chiraler GC und NMR-Shift-Experimente mit Eu(tfc)<sub>3</sub> ermittelt werden (*ee* = 91%).

Die Generierung des (*E*)-Borenolats **241** gelang nach Arbeiten der Gruppen um Brown, Evans und Paterson durch Umsetzung mit Dicyclohexylborchlorid.<sup>[104, 105]</sup> Durch Verwendung von zehn Äquivalenten des Borenolats **241** bezogen auf die Beladung des Polymer-gebundenen Aldehyds **236** konnte durch zwei Zyklen ein vollständiger Umsatz des Aldehyds erreicht werden (FT-IR: C=O:  $\tilde{\nu}$  = 1721 cm<sup>-1</sup>). FT-IR-Spektroskopie gab Hinweise darauf, dass das Festphasen-gebundene Aldoladdukt **242** vorlag (FT-IR: O-H:  $\tilde{\nu}$  = 3504 cm<sup>-1</sup>; C=O:  $\tilde{\nu}$  = 1714 cm<sup>-1</sup>). Entschützung des *p*-Methoxybenzyl-geschützten Alkohols erbrachte das Halbacetal **243** (keine C=O-Bande). Ein weiterer Beleg für die erfolgreiche Aldolreaktion und die gelungene Entschützung des primären Alkohols war der Nachweis des *p*-Methoxybenzaldehyds **244** in einer Ausbeute von 50% bezogen auf die Beladung des Polymer-gebundenen Aldehyds **236**. Eine Spaltung des Silyl-Linkers mit

Tetrabutylammoniumfluorid in THF führte allerdings nicht zur Bildung des zweiten Spiroketalrings, sondern zur Zersetzung des Substrats. Auch eine Absenkung des pH-Wertes der THF-Lösung mit Essigsäure blieb erfolglos. Die direkte Abspaltung des *p*-Methoxybenzyl-geschützten Aldoladdukts **242** mit angesäuertem Tetrabutylammoniumfluorid in THF endete nicht wie erwartet in der Synthese des Halbacetals **246**, sondern ebenfalls in der Zersetzung des Substrats. Eine Einschätzung zu einem späteren Zeitpunkt war, dass die ungeschützte Aldolfunktion den Spaltungsbedingungen des Ankers nicht standhielt und eine Retro-Aldolreaktion einging.



Schema 3.28: Entwicklung der Aldol-Route am Silyl-Linker.

a) NaH (1.5 Äquiv.),  $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl}$  (1.1 Äquiv.), DMF,  $0^\circ\text{C}$  bis Raumtemp., 24 h, 63%; b)  $\text{COCl}_2$  (1.5 Äquiv.), DMSO (2.5 Äquiv.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (4.0 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$  bis  $0^\circ\text{C}$ , 2 h, 93%; c) 3-Pentanon (1.0 Äquiv.), (-)-Ipc<sub>2</sub>BOTf (1.2 Äquiv.), *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (1.5 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$  bis  $-30^\circ\text{C}$ , 20 h d) 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  / MeOH / pH 7 Puffer = 1.5 / 5 / 1,  $0^\circ\text{C}$  bis Raumtemp., 2 h, 69%; e) TBSCl (1.3 Äquiv.), Imidazol (2.1 Äquiv.), DMF, Raumtemp., 24 h, 91%; f) Dicyclohexylborchlorid (1.3 Äquiv.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.5 Äquiv.),  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 4 h; g)

---

**Polymergebudener Aldehyd 236, Borenolat 241 (6.0 Äquiv.), Et<sub>2</sub>O, -78 °C bis -27 °C 20 h (2 Zyklen); g) 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> / MeOH / DMF / pH 7 Puffer = 1.5 / 4 / 4 / 1, 0 °C, 3 h; h) DDQ (10 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / pH 7 Puffer = 20 / 1, 0 °C bis Raumtemp. 6 h; i) TBAF (5.0 Äquiv.), AcOH, Raumtemp., 16 h.**

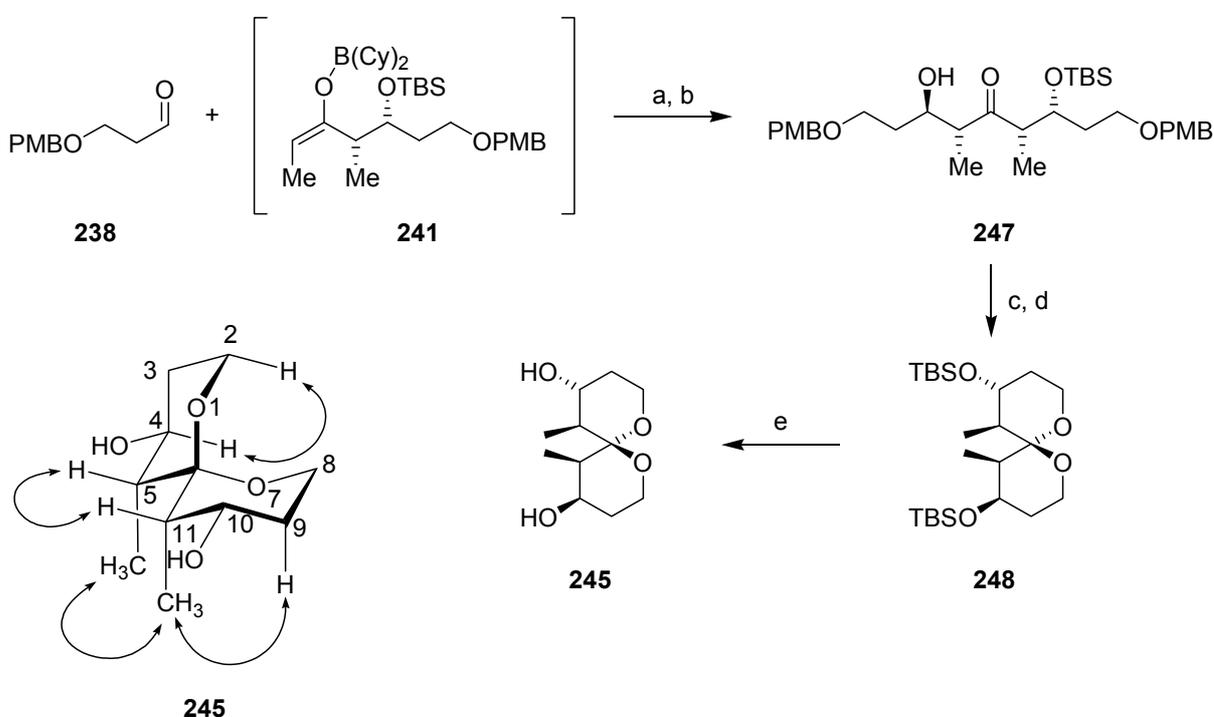
### 3.3.3.2 Die Synthese am Wang-Linker

Da die Abspaltung der *p*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe an der Festphase in Gegenwart der freien Aldolfunktion durchführbar war, wurde in Betracht gezogen, die Synthese am Wang-Linker zu entwickeln, um durch Spaltung des Ankers im letzten Syntheseschritt eine gleichzeitige Entschützung des *p*-Methoxybenzyl-geschützten Alkohols und die simultane Zyklisierung zum Spiro[5.5]ketal zu erreichen. Ähnlich zur DIHMA-Route könnte die Abspaltungs-Zyklisierungs-Strategie zu leicht aufzureinigenden Produkten führen (vgl. Kapitel 3). Eine Synthese in Lösung sollte zuerst klären, ob dies möglich ist (Schema 3.29).

Das (*E*)-Borenolat **241**, welches wie vorstehend beschrieben aus dem Keton **240** erhalten wurde, konnte erfolgreich mit dem geschützten  $\beta$ -Hydroxyaldehyd **238** zum *anti*-Aldoladdukt **247** umgesetzt werden (*de*  $\geq$  97%, bestimmt durch HPLC). Die *anti*-Konfiguration konnte mit Hilfe von <sup>1</sup>H-NMR-Analyse bestätigt werden. Es wurde eine Kopplung von <sup>3</sup>*J* = 9.7 Hz gefunden. Nach Silylierung des sekundären Alkohols und oxidativer Abspaltung der Benzylgruppen wurde das Spiro[5.5]ketal **238** als einzelnes Diastereomer (bestimmt durch GC-MS) in einer Ausbeute von 78% über vier Stufen erhalten. Eine Desilylierung mit Tetrabutylammoniumfluorid in THF war hier möglich und lieferte das vollständig entschützte Spiroketal **245**, dessen analytische Daten mit ähnlichen, literaturbekannten Spiro[5.5]ketalen vergleichbar waren.<sup>[41, 60, 106]</sup> Außerdem konnte über NOE-NMR-Untersuchungen der stereochemische Verlauf der Reaktionssequenz bestätigt werden. Deutliche NOE-Signale zwischen den beiden Methylgruppen und zwischen H-5 und H-11 zeigten die Nähe zwischen diesen Gruppen an, die für das Spiroketal **245** nur bei bisaxialer Orientierung der beiden Spiro-C-O-Bindungen gefunden werden konnte. Zusätzlich kam es zu einem NOE-Signal zwischen der Methylgruppe an C-11 und H-9, nicht aber zwischen C-5 und H-2. Dies ließ den Schluss zu, dass die Methylgruppe an C-5 äquatorial und die Methylgruppe an C-11 axial orientiert ist. Ihren Ursprung hat die Ausrichtung der beiden Methylgruppen in Spiroketal **245** in der 1,3-*syn*-Anordnung der beiden Methylgruppen in Aldoladdukt **247**. Der stereochemische Verlauf der Aldolreaktion ist mit den

experimentellen Ergebnissen für Borenolat-vermittelte Aldoladditionen ähnlicher Substrate konform.<sup>[107]</sup>

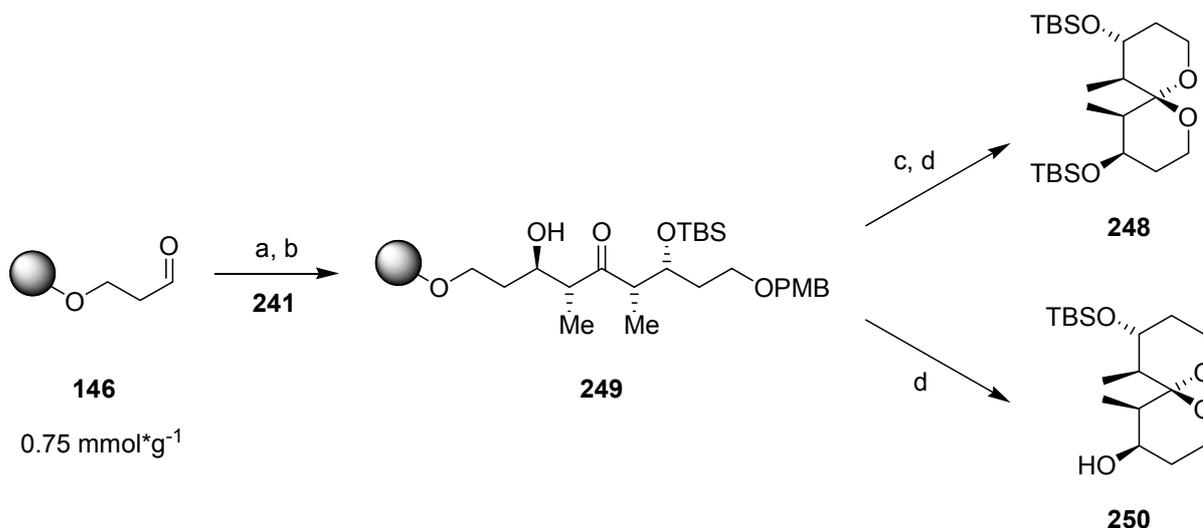
Zusätzliche Bestätigung für die vorgeschlagene Konformation wurde in der Beobachtung gefunden, dass für das Spiro[5.5]ketal **245** ein relativ hoher Schmelzpunkt von 177.5 °C gemessen wurde. Dies deutet auf äquatoriale Hydroxylfunktionen hin, die intermolekulare H-Brücken ausbilden und somit einen hohen Schmelzpunkt verursachen. Axial orientierte Hydroxylfunktionen führen zu intramolekularen H-Brücken und somit zu einem deutlich niedrigeren Schmelzpunkt (vgl. Kapitel 1.2.3.1).<sup>[41, 60, 106]</sup> Ein weiteres, charakteristisches Indiz für die äquatorialen Hydroxylfunktionen ist das Protonensignal bei einer Verschiebung von  $\delta = 1.75\text{-}1.52$  ( $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch).



**Schema 3.29: Synthese der Spiro[5.5]ketale in Lösung.**

a) Borenolat (1.4 Äquiv.),  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  bis  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , 24 h; b) 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$ , MeOH, pH 7 Puffer = 1.5 / 5 / 1,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  bis Raumtemp., 2 h, 89%; c) TBSCl (1.3 Äquiv.), Imidazol (2.5 Äquiv.), DMF, Raumtemp., 24 h, 92%; d) DDQ (2.8 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / pH 7 Puffer,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  bis Raumtemp., 3 h, 88%; e) TBAF (3.0 Äquiv.), THF, Raumtemp., 48 h, 81%.

Nach geglückter Synthese der Spiroketale **245** und **248** in Lösung sollte die Übertragung an die Festphase erfolgen (Schema 3.30). Der am Wang-Harz immobilisierte  $\beta$ -Hydroxyaldehyd **146** (Beladung:  $0.75 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ ; Kapitel 3.2.3.1) reagierte über zwei Zyklen vollständig mit dem (*E*)-Borenolat **241** zum Festphasen-gebundenen Aldoladdukt **249** (FT-IR: O-H:  $\tilde{\nu} = 3504 \text{ cm}^{-1}$ ; C=O:  $\tilde{\nu} = 1714 \text{ cm}^{-1}$ ). Die direkte Abspaltung vom Linker, Entschützung und Spirozyklisierung konnten in einem Schritt mit DDQ in Dichlormethan / Phosphatpuffer (pH 7) erreicht werden. Neben anderen nicht identifizierten Verunreinigungen machte insbesondere die Isolierung des Produktes **250** in der Gegenwart von *p*-Methoxybenzaldehyd Schwierigkeiten. Aus diesem Grund wurde vor der Abspaltung die Silylierung der freien Aldoladdukt-Hydroxyl-Funktion vorgesehen. Das so geschützte Keton konnte unter den gleichen Bedingungen vom polymeren Träger abgespalten und zum Spiro[5.5]ketal **248** zyklisiert werden.



**Schema 3.30:** Entwicklung der Aldol-Route am Wang-Linker.

f) Borenolat **241** (6.0 Äquiv.),  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  bis  $-27 \text{ }^\circ\text{C}$ , 20 h (2 Zyklen); g) 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  /  $\text{MeOH}$  /  $\text{DMF}$  / pH 7 Puffer = 1.5 / 4 / 4 / 1,  $0 \text{ }^\circ\text{C}$ , 3 h; h) DDQ (10 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / pH 7 Puffer = 20 / 1,  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  bis Raumtemp. 6 h; i) TBSCl (10 Äquiv.), DMAP (1 mol%), Imidazol (10 Äquiv.),  $\text{DMF} / \text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 / 1$ , Raumtemp., 24 h (2 Zyklen).

Nach der Reinigung durch einfache Filtration über eine kurze Silikagelsäule wurde das Spiro[5.5]ketal **248** als einzelnes Diastereomer erhalten (bestimmt mittels HPLC). Der Vergleich der analytischen Daten und des spezifischen Drehwertes identifizierten das

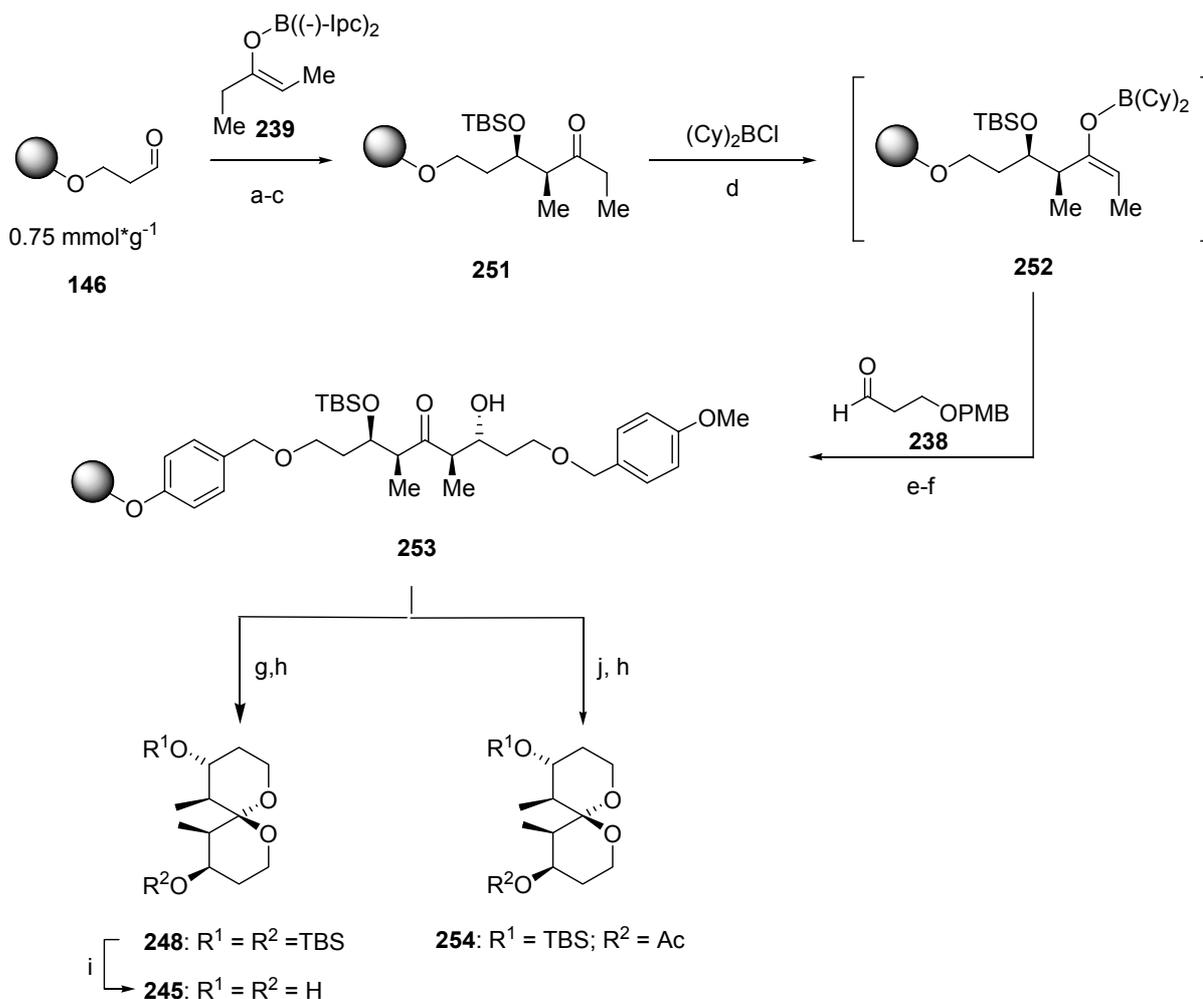
Spiroketal eindeutig mit der in Lösung synthetisierten Spiroverbindung. Ausgehend vom kommerziell erhältlichen Wang-Harz (Beladung:  $1.2 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ ) wurde damit das Spiroketal **248** in einer Gesamtausbeute von 42% über sieben Stufen an der Festphase erhalten (durchschnittlich 88% pro Stufe).

### 3.3.3.3 Weiterentwicklung der Synthese am Wang-Linker und Synthese der Bibliothek - Zusammenfassung

In eigenständiger Arbeit führte Dr. Okram Barun die kombinatorische Synthese von Spiro[5.5]ketalen an der Festphase unter Verwendung asymmetrischer Aldolreaktionen fort. Eine Zusammenfassung folgt in diesem Kapitel.

Zunächst wurde versucht, beide Aldolreaktionen, die zum Aufbau des linearen, Polymer-gebundenen Ketons **249** nötig gewesen waren, an die Festphase zu transferieren. Dies gelang durch Umsetzung des immobilisierten Aldehyds **146** mit dem (*Z*)-Borenolat **239** in einer *syn*-selektiven Aldoladdition (Schema 3.31). Durch eine intensive Optimierungsarbeit war die Generierung des Festphasen-gebundenen (*E*)-Borenolats **252** möglich, das stereoselektiv mit dem *p*-Methoxybenzyl-geschützten Aldehyd **238** zum Polymer-gebundenen Aldoladdukt **253** reagierte (FT-IR: O-H:  $\tilde{\nu} = 3504 \text{ cm}^{-1}$ ; C=O:  $\tilde{\nu} = 1714 \text{ cm}^{-1}$ ). Simultane Abspaltung, Entschützung und Zyklisierung lieferten das bereits bekannte Spiro[5.5]ketal **248**. Dies wurde durch Desilylierung in Lösung in das ebenfalls bekannte Spiro[5.5]ketal **245** überführt.

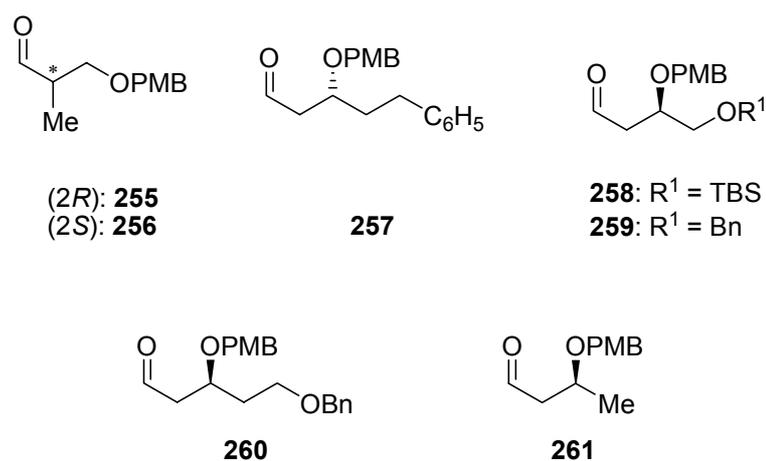
Dies ist das erste literaturbekannte Beispiel für eine asymmetrische Aldolreaktion an der Festphase, die über ein Polymer-gebundenes Borenolat verläuft.<sup>[108]</sup> Bemerkenswert ist, dass das Produkt **248** in einer Gesamtausbeute von 16% über 12 Stufen an der Festphase synthetisiert wurde (durchschnittlich 86% pro Stufe). Diese stehen der 27% Gesamtausbeute der Lösungssynthese von **248** gegenüber. Die identische Konfiguration der in Lösung synthetisierten Spiroverbindungen mit denen am polymeren Träger dargestellten ließ den Schluss zu, dass die an der Festphase durchgeführten Aldolreaktionen in gleicher Stereoselektivität verlaufen wie in Lösung. Zusätzlich zur Silylierung des sekundären, Polymer-gebundenen Alkohols **253** konnte eine Acetylierung etabliert werden, die zu Spiro[5.5]ketal **254** führte.



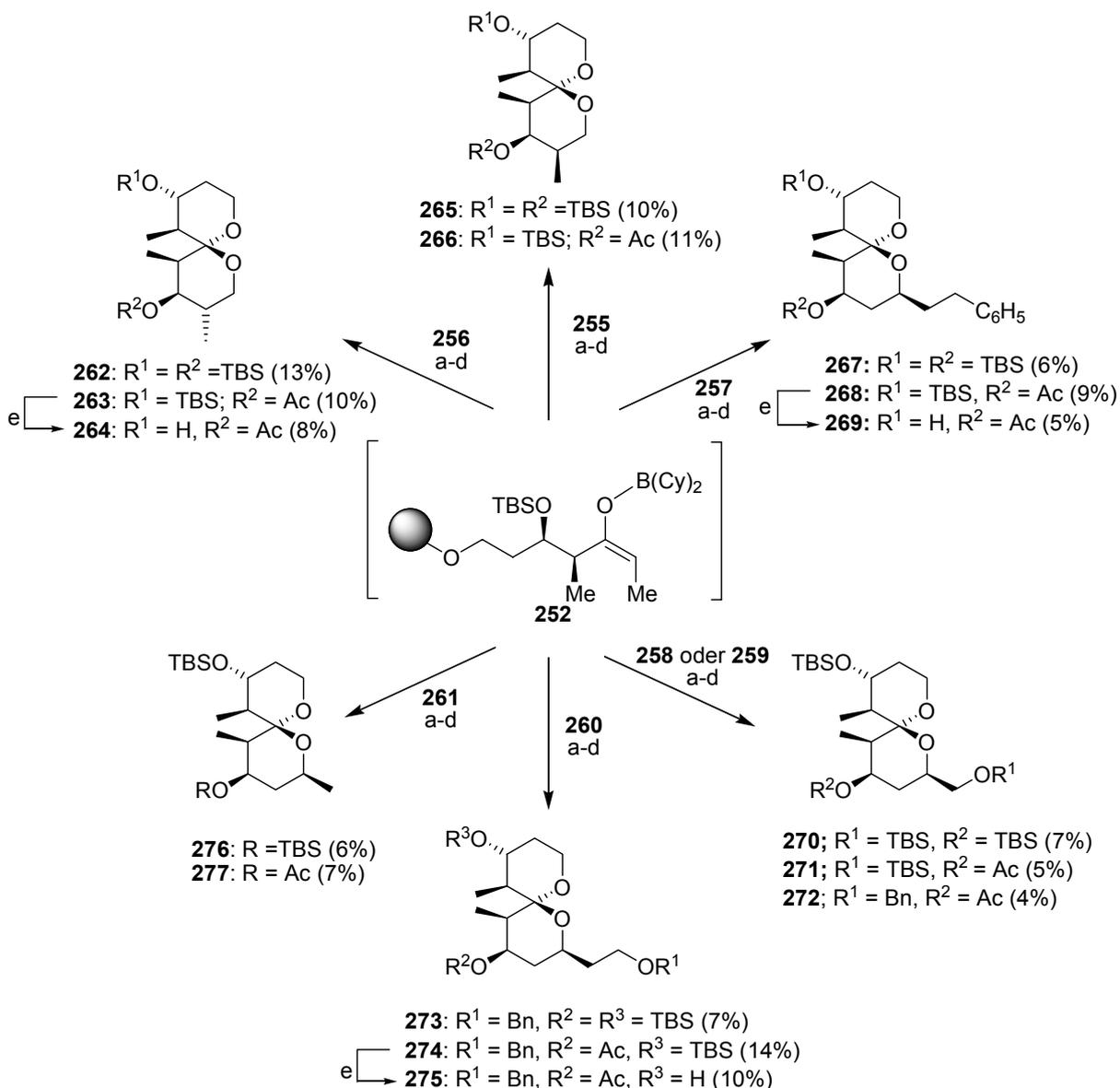
**Schema 3.31:** Festphasensynthese von Spiro[5.5]ketalen durch zweifache Anwendung der asymmetrischen Aldoladdition.

a) 3-Pentanon (6.0 Äquiv.), (-)-Ipc<sub>2</sub>BOTf (6.1 Äquiv.), *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (7.0 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C bis 0 °C, 20 h; Filtrieren und Waschen (2 Zyklen); b) 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> / MeOH / DMF / pH 7 Puffer = 1.5 / 4 / 4 / 1, 0 °C bis Raumtemp., 4 h; c) TBSCl (10 Äquiv.), DMAP (1 mol%), Imidazol (10 Äquiv.), DMF / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1 / 1, Raumtemp., 24 h (2 Zyklen); d) Dicyclohexylborchlorid (8.0 Äquiv.), Et<sub>3</sub>N (9.0 Äquiv.), Et<sub>2</sub>O, 0 °C, 24 h, Filtrieren und Waschen (2 Zyklen); e) Aldehyd 238 (10 Äquiv.), Et<sub>2</sub>O, -78 °C bis 20 °C, 26 h (2 Zyklen); f) 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> / MeOH / DMF / pH 7 Puffer = 1.5 / 4 / 4 / 1, 0 °C, 4 h; g) TBSCl (10 Äquiv.), DMAP (1 mol%), Imidazol (10 Äquiv.), DMF / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1 / 1, Raumtemp., 24 h (2 Zyklen); h) DDQ (10 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / pH 7 Puffer = 20 / 1, 0 °C bis Raumtemp., 6 h; i) TBAF (3.0 Äquiv.), THF, Raumtemp., 48 h, 81%; j) Ac<sub>2</sub>O (30 Äquiv.), Pyridin (30 Äquiv.), DMAP, THF, Raumtemp., 20 h.

Mit dieser Route zur asymmetrischen Synthese von Spiro[5.5]ketalen, die in hoher Stereoselektivität und Ausbeute verlief, wurde eine kleine Spiro[5.5]ketal-Bibliothek aufgebaut. Basierend auf den enantiomerenreinen Homoallylalkoholen und  $\beta$ -Hydroxyesternern der DIHMA-Route wurden die  $\beta$ -Hydroxyaldehyde **255-261** im Multigramm-Maßstab dargestellt (Abbildung 3.4). Deren Umsetzung mit dem Polymer-gebundenen (*E*)-Borenolat **252** lieferte mittels der etablierten Festphasensynthese weitere 16 Spiro[5.5]ketalen **262-277** in einer Gesamtausbeute zwischen 5% und 13% (Schema 3.32).



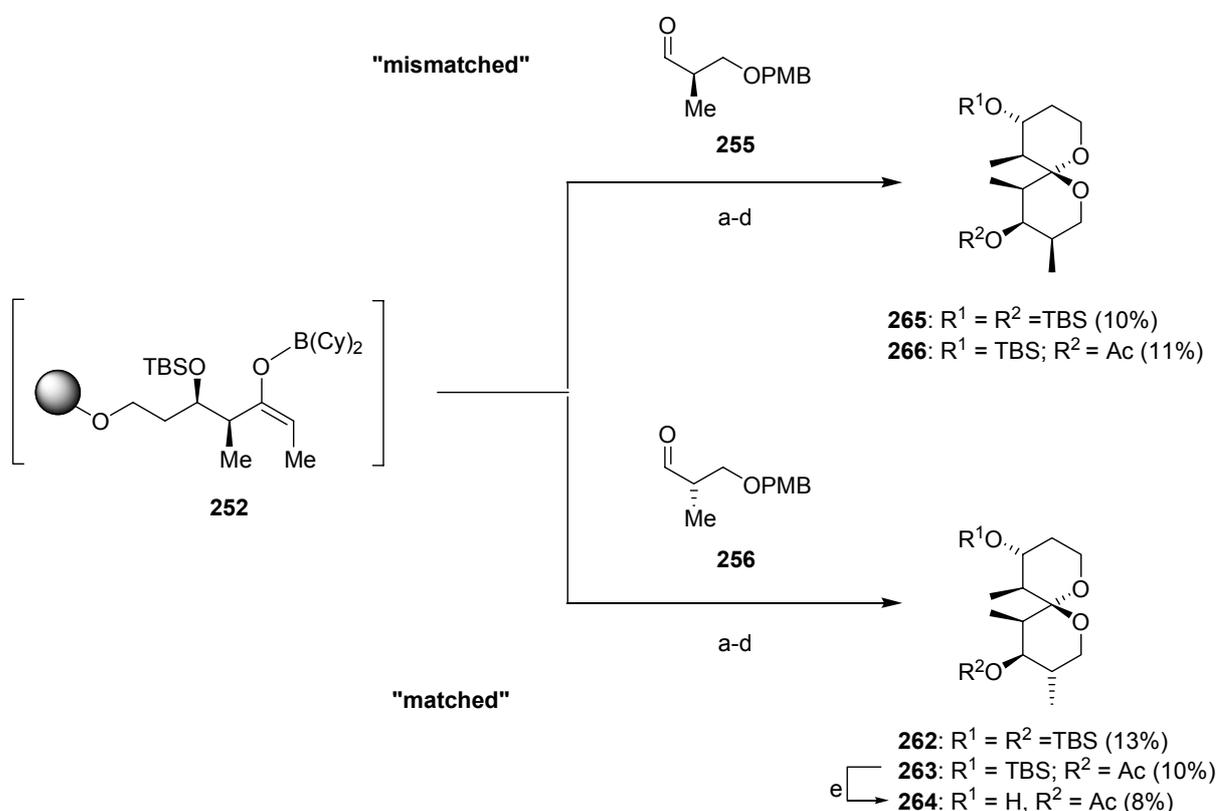
**Abbildung 3.4:** Enantiomerenreine geschützte  $\beta$ -Hydroxyaldehyde als Bausteine für die Bibliothekssynthese.



**Schema 3.32:** Synthese der Spiro[5.5]ketal-Bibliothek über die Aldol-Route.

a) Aldehyd (10 Äquiv.), Et<sub>2</sub>O, -78 °C bis 20 °C, 26 h (2 Zyklen); b) 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> / MeOH / DMF / pH 7 Puffer = 1.5 / 4 / 4 / 1, 0 °C 4 h; c) TBSCl (10 Äquiv.), DMAP (1 mol%), Imidazol (10 Äquiv.), DMF / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1 / 1, Raumtemp., 24 h (2 Zyklen) oder Ac<sub>2</sub>O (30 Äquiv.), Pyridin (30 Äquiv.), DMAP (1 mol%), THF, Raumtemp., 20 h; d) DDQ (10 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / pH 7 Puffer = 20 / 1, 0 °C bis Raumtemp., 6 h; e) TBAF (5.0 Äquiv.), THF, Raumtemp., 24 h; Gesamtausbeuten in Klammern.

Um weiteren Einblick in die Stereoselektivität der asymmetrischen, Bor-vermittelten Aldolreaktion an der Festphase zu erhalten, wurde untersucht, ob das Prinzip der doppelten Stereodifferenzierung auch hier gültig ist. Dazu wurden die beiden Enantiomere **255** und **256** in der Synthese umgesetzt (Schema 3.33). Nach Abspaltung und Zyklisierung wurden die Spiro[5.5]ketale **262-264** als einzelne Diastereomere erhalten, wohingegen die Verbindungen **265** und **266** zusammen mit nicht separierbaren minderanteiligen Isomeren erhalten wurden (ermittelt durch GC-MS). Bei der Umsetzung des Polymer-gebundenen (*E*)-Borenolats mit den Aldehyden **255** und **256** wurde überwiegend das *anti*-Aldoladdukt gebildet. Übereinstimmend mit ähnlichen Fällen<sup>[109]</sup> entspricht die Kombination von **252** mit dem (*2S*)-Enantiomer **256** dem „matched“ Fall, wohingegen die Kombination von **252** mit dem (*2R*)-Enantiomer **255** dem „mismatched“ Fall entspricht.



**Schema 3.33:** Doppelte Stereodifferenzierung in der asymmetrischen Aldolreaktion am polymeren Träger. (Reaktionsbedingungen sind die gleichen wie in Schema 3.32)

### 3.4 Biologische Assays

Um zu untersuchen, ob die synthetisierten Spiro[5.5]ketale eine ähnliche biologische Aktivität zeigen wie einige der natürlich vorkommenden Spiro[5.5]ketale (vgl. Kapitel 1.2.1), sollten sie in verschiedenen Assays getestet werden. Dabei sollte insbesondere untersucht werden, ob die Spiroketal-Bibliothek Phosphatase-Inhibitoren oder Modulatoren der Tubulinpolymerisation enthielt.

#### 3.4.1 *In-vitro*-Protein-Phosphatase-Assays

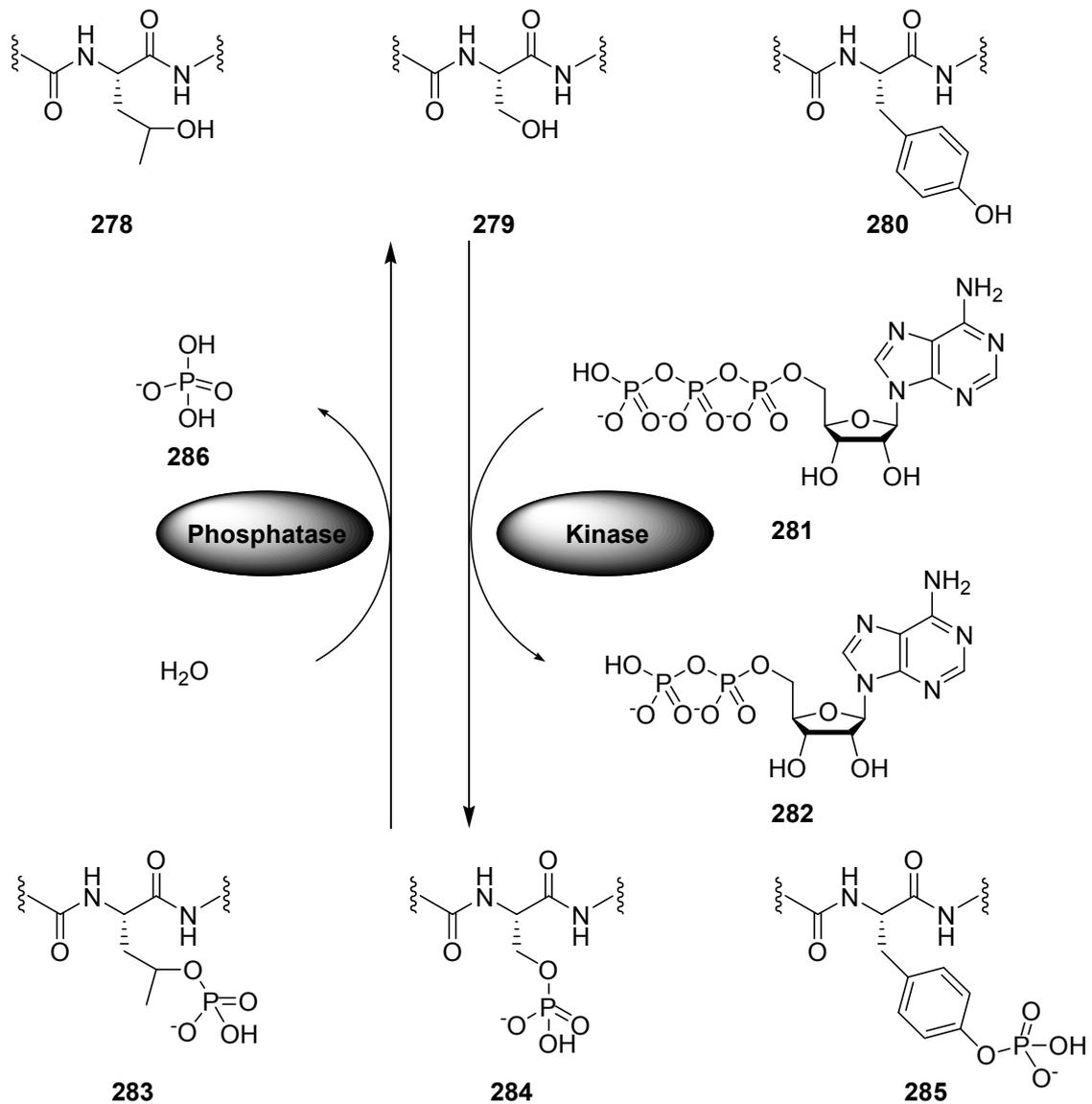
Als repräsentative Enzyme wurden die Protein-Tyrosin-Phosphatase PTP1b, die dual-spezifischen Phosphatasen VHR und Cdc25a und die Serin-Threonin-Phosphatase PP1 ausgewählt.

##### 3.4.1.1 Protein-Phosphatasen

Ein fundamentaler Mechanismus, Signale innerhalb der Zelle weiterzuleiten und biologische Prozesse zu kontrollieren, verläuft durch Protein-Phosphorylierung und Dephosphorylierung. Dabei sind es die Kinasen, welche spezifisch die Hydroxyl-funktionalisierten Aminosäuren **278-280** von Proteinen unter Aufwendung von ATP (**281**) phosphorylieren und somit das Protein für gewöhnlich in seiner Funktion aktivieren, während die Phosphatasen als Gegenspieler der Kinasen die phosphorylierten Aminosäuren **283-285** unter Freisetzung von Phosphat (**286**) wieder hydrolysieren und die Proteine in der Regel deaktivieren (Schema 3.34).

Protein-Phosphatasen werden nach ihrer Substratspezifität in drei Klassen eingeteilt:

- Protein-Serin / Threonin-Phosphatasen, die Phosphorylgruppen an Serin- (**279**) und Threoninresten (**278**) abspalten
- Protein-Tyrosin-Phosphatasen, sie hydrolysieren die die Phosphorylgruppen an Tyrosinresten (**280**)
- Dualspezifischen Phosphatasen, können alle drei Hydroxyl-funktionalisierte Aminosäuren dephosphorylieren



**Schema 3.34: Kinasen und Phosphatasen als Gegenspieler in der Signaltransduktion.**

Die Protein-Tyrosin-Phosphatase PTP1b greift in die metabolische Insulin-Signal-Kaskade ein und gilt als Hauptregulator des Insulin-Rezeptors. Aus diesem Grund scheint sie in direktem Zusammenhang mit Diabetes Melitus Typ 2 und Fettleibigkeit zu stehen.<sup>[110]</sup> PTP1b-Inhibitoren werden als potenzielle Therapeutika bei Insulin-Resistenz-abhängigen Krankheiten angesehen, da sie die Insulin-Empfindlichkeit steigern können.

Die menschliche Phosphatase VHR (*Vaccinia virus* H1-related) gehört zur Klasse der dual-spezifischen Protein-Phosphatase. Bei der intrazellulären Signalübertragung, die vom Ras-Protein oder anderen Mitgliedern der Ras-Superfamilie ausgeht, sind zytoplasmatische Proteinkinasen von entscheidender Bedeutung. Sie werden bei Säugetieren aufgrund ihrer

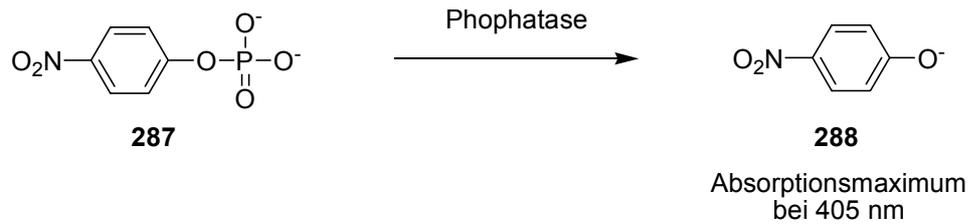
Regulierbarkeit durch extrazelluläre, häufig mitogen (zellteilungsfördernd) wirkende Liganden als mitogen aktivierte Proteinkinasen (MAPK) oder extrazellulär regulierte Kinasen (ERK) bezeichnet.<sup>[111]</sup> Durch Dephosphorylierung verschiedener Proteinkinasen der MAP-Kinasen-Familie beeinflusst VHR die Weiterleitung extrazellulärer Signale über den MAP-Kinase-Weg. Darüber hinaus zeigen neuere Untersuchungen, dass auch der Janus-Kinase (JNK)-Signalweg durch Dephosphorylierung der beiden Kinasen JNK1 und JNK2 heruntergeregelt wird.<sup>[112]</sup> Somit greift VHR an verschiedenen Positionen in den Signaltransduktionsweg der mitogen aktivierten Kinasen ein.

Die ebenfalls dual-spezifische Protein-Phosphatase Cdc25a gehört zur dreiköpfigen Cdc25(Cell-division-cycle)-Familie.<sup>[113]</sup> Diese Phosphatasen spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation des Zellzyklus durch Dephosphorylierung inhibitorischer Phosphorylierungsstellen, sogenannter Cyclin-abhängiger Kinasen (CdKs), die hauptsächlich für das Voranschreiten des Zyklus zuständig sind. Mehrere Untersuchungen weisen darauf hin, dass Cdc25a und Cdc25b durch ihre zentrale Stellung im Zellzyklus auch an der Entstehung von Krebs beteiligt sein könnten.<sup>[114]</sup> In der Tat wurden bei einer Reihe verschiedener Krebsarten, eine Überexpression dieser beiden Phosphatasen festgestellt.<sup>[115]</sup>

Als Vertreterin der Serin-Threonin-Phosphatasen wurde PP1 ausgewählt, welche ebenfalls regulatorisch in den Zellzyklus eingreift. Am Kontrollpunkt zwischen G<sub>1</sub>- und S-Phase inhibiert sie die Dephosphorylierung des Tumor-Supressor-Proteins Retinoblastoma (pRb) und verhindert im Weiteren eine Überschreitung dieses Punktes und somit eine weitere Zellentwicklung.<sup>[116]</sup>

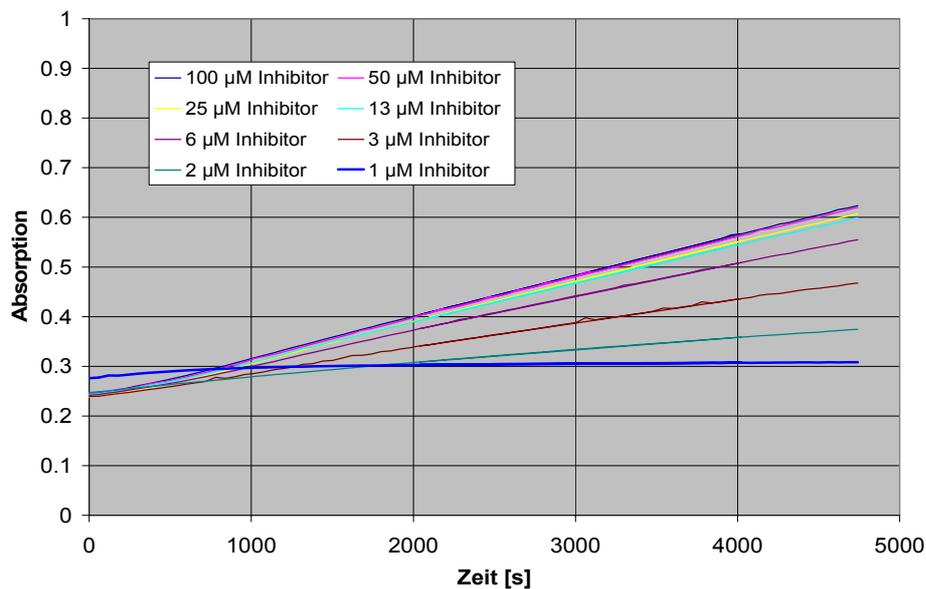
#### **3.4.1.2 Durchführung der *In-vitro*-Inhibitions-Assays**

Für die Durchführung der Tests wurde das unnatürliche Substrat *p*-Nitrophenylphosphat **287** verwendet. Durch enzymatische Hydrolyse des Phosphorsäureesters bildet sich das gelbe *p*-Nitrophenolat **288**, das bei 405 nm im UV-Vis-Spektrometer detektiert werden kann (Schema 3.35). Die Absorption des *p*-Nitrophenolat **288** ist dabei direkt proportional zu dessen Konzentration und kann somit zur Ermittlung der enzymatischen Aktivität genutzt werden.



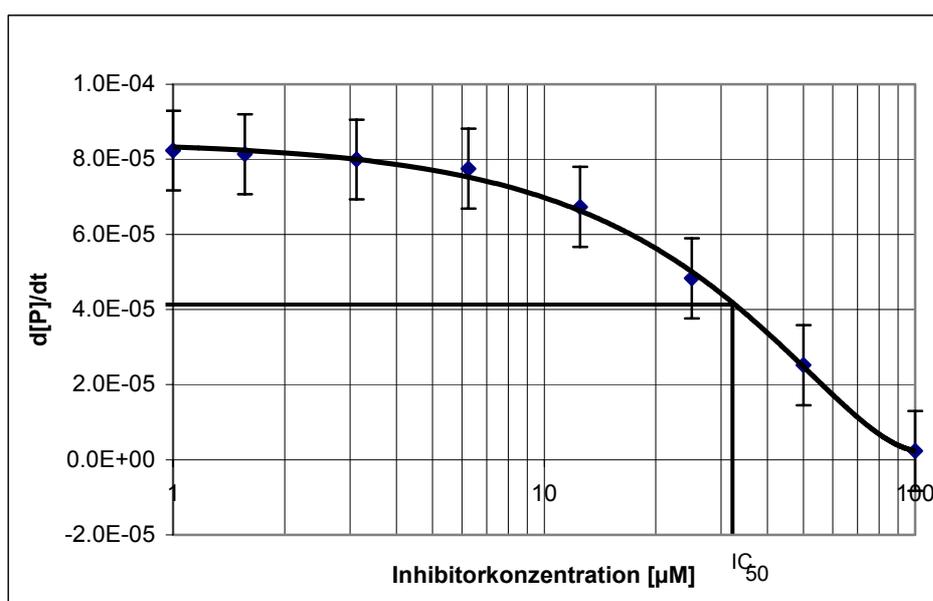
**Schema 3.35: Enzymatische Hydrolyse des Substrats *p*-Nitrophenylphosphat 287.**

Im ersten Schritt erfolgte das Screening der Derivate gegen die verschiedenen Phosphatasen bei einer Inhibitorkonzentration von 100  $\mu\text{M}$ . Im zweiten Schritt wurden dann die  $\text{IC}_{50}$ -Werte der Verbindungen ermittelt, die zuvor als aktiv (Abfall der Absorption um mindestens 50% gegenüber der Referenzprobe ohne Inhibitor) identifiziert werden konnten. Um eine hohe Messgenauigkeit der  $\text{IC}_{50}$ -Werte zu erhalten, wurde ein Verfahren benutzt, bei dem zunächst der zeitliche Verlauf der Reaktion über einen Zeitraum von 80 Minuten verfolgt werden konnte. Alle 60 Sekunden wurde dabei ein Datenpunkt erfasst. Die daraus resultierenden Kurven sind in Abbildung 3.5 dargestellt. Jede Funktion stellt den kinetischen Verlauf der Hydrolyse des Substrats durch das Enzym bei einer bestimmten Inhibitorkonzentration dar.



**Abbildung 3.5: Die Absorption als Maß für die Produktkonzentration aufgetragen gegen die Zeit bei unterschiedlicher Inhibitorkonzentration: steile Kurven  $\rightarrow$  geringe Inhibitorkonzentration; flache Kurven  $\rightarrow$  hohe Inhibitorkonzentration.**

Da vielfach in den ersten 15 Minuten der Messung starke Schwankungen auftraten, wurde erst nach Stabilisierung der Kurven die Steigung ermittelt. Die Steigungen geben die Reaktionsgeschwindigkeiten an, mit denen *p*-Nitrophenolat gebildet wird, und wurden in einem weiteren Diagramm gegen die InhibitorKonzentration aufgetragen (Abbildung 3.6). Aus dem sigmoiden Kurvenverlauf, wurde die InhibitorKonzentration ermittelt, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit im Vergleich zur Reaktionsgeschwindigkeit ohne Inhibitor auf die Hälfte abgefallen war. Diese InhibitorKonzentration entspricht dem IC<sub>50</sub>-Wert.



**Abbildung 3.6:** Die einzelnen Datenpunkte entsprechen der Bildungsgeschwindigkeit des *p*-Nitrophenolats zu einem festgelegten Zeitpunkt bei unterschiedlichen InhibitorKonzentrationen. Die InhibitorKonzentration, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit um die Hälfte abgefallen ist, ist als IC<sub>50</sub> definiert.

Die für diese Methode zur Bestimmung und Auswertung benutzten Programme wurden freundlicherweise von Priv. Doz. Dr. Heino Prinz zur Verfügung gestellt.

Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden durch drei voneinander unabhängige Messungen bestimmt, um Fehler auszumitteln.

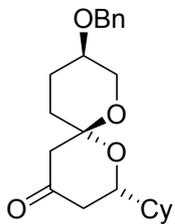
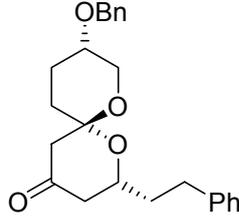
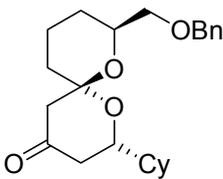
### 3.4.1.3 Ergebnisse der *In-vitro*-Inhibitions-Assays

In der Bibliothek, welche aus der DIHMA-Route hervorgegangen war, konnten keine Spiro[5.5]ketale gefunden werden, die eine inhibitorische Aktivität für Cdc25a oder PP1 aufwiesen. Für die Protein-Tyrosin-Phosphatase PTP1b und die dualspezifische Phosphatase

VHR wurden moderate Inhibitoren gefunden, von denen die besten im IC<sub>50</sub>- Bereich um 50 μM lagen (Tabelle 3.5). Die aktivsten Verbindungen zeigen alle die gleiche Konformation am Spiro-Kohlenstoff und tragen große, unpolare Reste in 2-Position. Eine Benzyloxy-Funktion in 9-Position könnte ebenfalls von Vorteil sein.

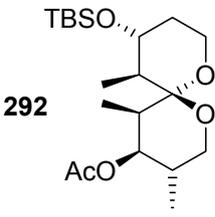
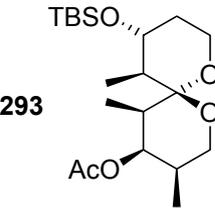
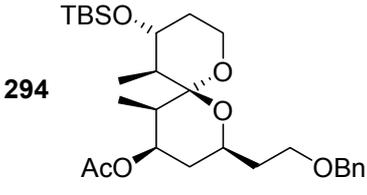
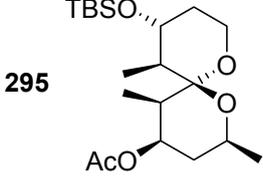
Bemerkenswert ist, dass unter den reduzierten Spiroketalen keine Aktivität gefunden wurde.

**Tabelle 3.5:** IC<sub>50</sub>-Werte für Phosphatase-Inhibitoren aus der Bibliothek 1. [a] Alle IC<sub>50</sub>-Werte beruhen auf drei voneinander unabhängigen Messungen.

Struktur	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>			
	PTP1b	VHR	Cdc25a	PP1
<p><b>289</b></p> 	55 ± 7	52 ± 18	> 100	> 100
<p><b>290</b></p> 	61 ± 8	47 ± 20	> 100	> 100
<p><b>291</b></p> 	61 ± 15	52 ± 16	> 100	> 100

Für die zweite Bibliothek, welche aus der Aldol-Route hervorgegangen war, ergab sich ein ähnliches Bild. Die Spiro[5.5]ketale zeigten keine Aktivität für PP1 oder Cdc25a, dafür aber für PTP1b und VHR (Tabelle 3.6). Herausragend ist Verbindung **292**, die für VHR einen IC<sub>50</sub>-Wert im niedrigen mikromolaren Bereich erreicht. Die Inhibition von PTP1b ist wieder nur moderat. Der direkte Vergleich zwischen den Verbindungen **292** und **293** zeigt, dass der Aktivitätsunterschied bezüglich VHR nur auf einen stereogenen Kohlenstoff zurückzuführen ist. Allen aktiven Spiroketalen gemein sind die gleiche Konformation am Spiro-Kohlenstoff und die Substituenten an den Positionen 4, 5, 10 und 11.

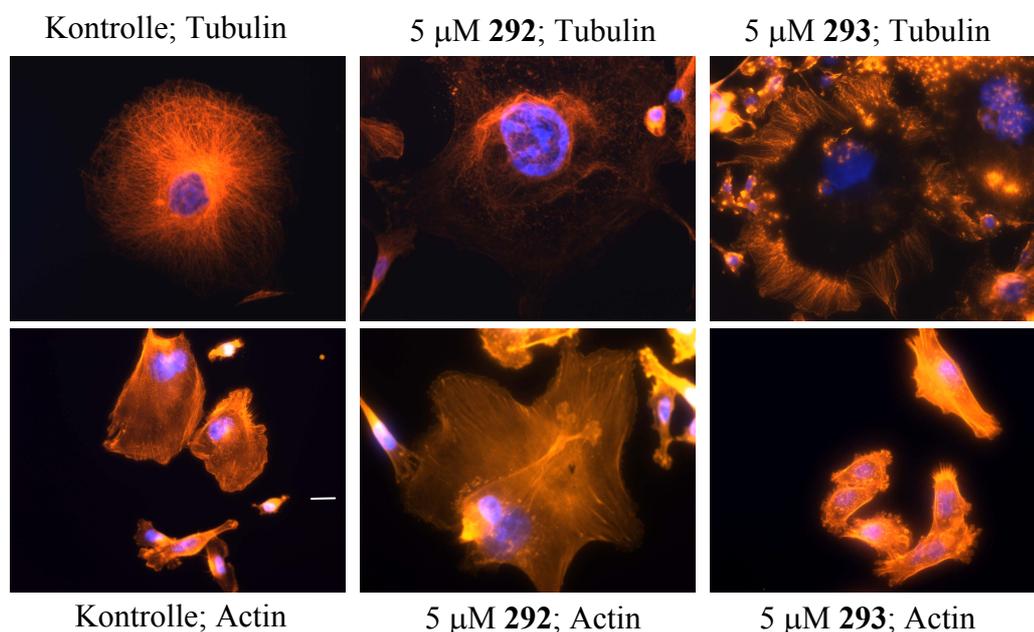
**Tabelle 3.6: IC<sub>50</sub>-Werte für Phosphatase-Inhibitoren aus der Bibliothek 2. [a] Alle IC<sub>50</sub>-Werte beruhen auf drei voneinander unabhängigen Messungen.**

Struktur	IC <sub>50</sub> [μM] <sup>[a]</sup>			
	PTP1b	VHR	Cdc25a	PP1
 <p><b>292</b></p>	39 ± 12	6 ± 4	> 100	> 100
 <p><b>293</b></p>	> 100	31 ± 17	> 100	> 100
 <p><b>294</b></p>	56 ± 13	37 ± 21	> 100	> 100
 <p><b>295</b></p>	36 ± 5	24 ± 9	> 100	> 100

Viele der Kurven zur Bestimmung des IC<sub>50</sub>-Wertes wiesen deutliche Streuungen der einzelnen Messpunkte von dem idealen, sigmoiden Kurvenverlauf auf. Dies könnte auf eine komplexere Wechselwirkung mit dem Enzym zurückzuführen sein, d. h. die Inhibitoren könnten z. B. in bestimmten Konzentrationsbereichen als Inhibitor in anderen Konzentrationsbereichen als Aktivator fungieren. Die Streuungen spiegeln sich auch in den vergleichsweise hohen Standardabweichungen wider. Es muss aber berücksichtigt werden, dass es sich bei *p*-Nitrophenylphosphat um ein unnatürliches Substrat handelt. Genauere IC<sub>50</sub>-Bestimmungen lassen sich mit phosphorylierten Oligopeptiden oder Proteinen erreichen.

### 3.4.2 Tubulin-Assays

Die Untersuchungen, ob die synthetisierten Spiroketale einen inhibitorischen Effekt auf die Tubulin-Polymerisation aufweisen, wurde zunächst *in vivo* an der Krebszelllinie MDA-MB-231 in Zusammenarbeit mit Dr. Oliver Müller aus der Abteilung Strukturbiologie durchgeführt. Nach Zugabe 10 mM Lösungen der potentiellen Inhibitoren in DMSO und einer Endkonzentration im Nährmedium von 5  $\mu\text{M}$  inkubierten die Zellen für 24 Stunden. Es folgte die Fixierung der Zellen, Immunanfärbung von DNA, Actin und Tubulin und eine anschließende mikroskopische Beurteilung.



**Abbildung 3.7:** Effekte der Spiroketale 292 und 293 auf die Brustkrebszellen MDA-MB-231: DNA immunologisch gefärbt (blau); obere Reihe: Tubulin immunologisch gefärbt (orange); untere Reihe: Actin immunologisch gefärbt (gelb). Linke Spalte: Kontrollzellen zeigen intaktes Tubulin- und Actingerüst. Mittlere Spalte: Zellen, die mit Verbindung 292 bei einer finalen Konzentration von 5  $\mu\text{M}$  behandelt worden waren, zeigen ein unregelmäßiges und gefaltetes Tubulinnetzwerk, während das Actingerüst unbeeinflusst bleibt. Rechte Spalte: Zellen, die mit Verbindung 293 bei einer finalen Konzentration von 5  $\mu\text{M}$  behandelt worden waren, zeigen unvollständige Tubulinfasern, aber ein intaktes Actinnetzwerk.

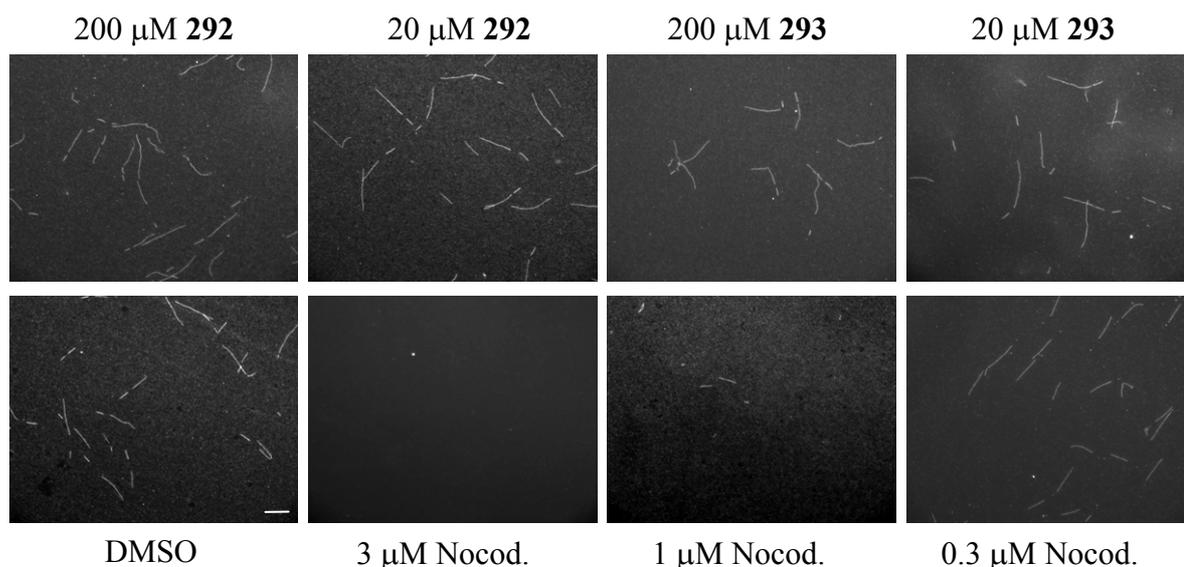
In der zweiten Bibliothek fanden sich zwei Spiroketale, welche die Ausbildung des Tubulingerüsts mikroskopisch sichtbar beeinflussten (Abbildung 3.7). Zellen, welche mit 5  $\mu\text{M}$  **292** behandelt worden waren, wiesen ein unregelmäßiges und gefaltetes Tubulingerüst auf, während die Tubulinfasern in Zellen, die zuvor mit Verbindung 5  $\mu\text{M}$  **293** behandelt worden waren, unvollständig waren. Beide Substanzen zeigten keinen Effekt auf das Actingerüst. Des Weiteren hatten niedrigere Konzentrationen keine Auswirkung auf das Tubulinnetzwerk. Die gefundenen Ergebnisse konnten in einer Wiederholung der Experimente bestätigt werden.

Uckun und Mitarbeiter berichteten kürzlich, dass eine von Spongistatin 1 abgeleitete Spiroketal-Modellverbindung den Tubulinaufbau in der Zelle verhindert (vgl. Kapitel 1.2.2).<sup>[53]</sup> Dies war wenige Zeit später von der Gruppe um Smith in Frage gestellt worden, da die von ihnen nachsynthetisierte Modellverbindung und weitere Analoga, die bei der ursprünglichen Synthese von Spongistatin 1 benutzt worden waren, keinen direkten Effekt auf Tubulin *in vitro* ausübten.<sup>[117]</sup>

Um herauszufinden, ob die mikroskopisch sichtbaren Effekte am Tubulingerüst auf eine direkte Wechselwirkung zwischen den Spiro[5.5]ketalen und Tubulin zurückzuführen waren, wurde fluoreszenzmarkiertes Mikrotubulin<sup>[118, 119]</sup> in Gegenwart der Spiroketale **292**, **293** oder DMSO (als Lösungsmittelkontrolle) *in vitro* polymerisiert.

Diese Arbeiten fanden in Zusammenarbeit mit Dr. Thomas U. Mayer vom MPI für Biochemie in Martinsried statt.

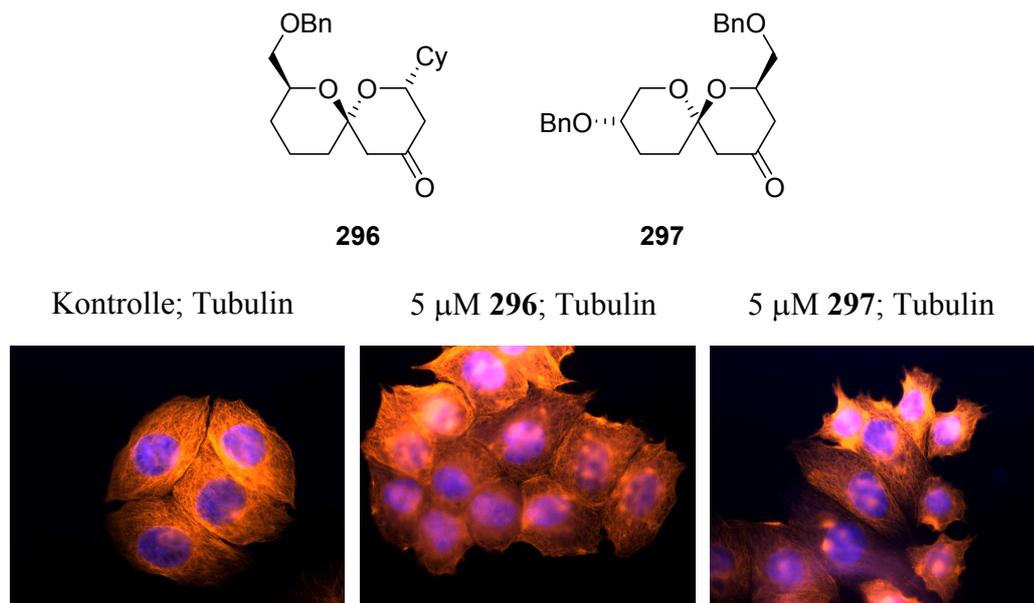
Die mikroskopische Analyse zeigte eindeutig, dass bis zu einer Inhibitorkonzentration von 200  $\mu\text{M}$  keine Beeinflussung der Tubulinpolymerisation zu erkennen war (Abbildung 3.8). Um nachzuweisen, dass der *In-vitro*-Tubulin-Assay empfindlich gegenüber Tubulindepolymerisierenden Verbindungen war, wurde Nocodazol als Positivkontrolle eingesetzt. Nocodazol inhibierte die Tubulinpolymerisation bis zu einer Konzentration von 100 nM nahezu vollständig (Abbildung 3.8). Auch diese Ergebnisse konnten in einer Wiederholung bestätigt werden.



**Abbildung 3.8:** Verbindungen 292 und 293 zeigen keinen Effekt auf die *in vitro* Polymerisation von Mikrotubulin. Mikroskopische Aufnahmen von fluoreszenzmarkiertem Mikrotubulin, das in der Gegenwart der Verbindungen 292, 293 oder DMSO (als Lösungsmittelkontrolle) in den angegebenen Konzentrationen *in vitro* polymerisiert wurde. Nocodazol als Positivkontrolle zeigt eine fast vollständige Depolymerisation bis zu einer Konzentration von 300 nM.

Zusammengenommen deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass die Verbindungen 292 und 293 Mikrotubulin nicht als direktes Ziel aufweisen, sondern den Aufbau des Tubulinnetzwerks auf eine andere Weise stören.

Erste Ergebnisse aus den *In-vivo*-Tubulin-Assays der ersten Bibliothek (DIHMA-Route) zeigten, dass einige der Spiroketale ebenfalls in der Lage sind, den Aufbau des Tubulinnetzwerks zu stören (Abbildung 3.9). MDA-MB-231-Zellen, die in einer Konzentration von 5 μM mit den Verbindungen 296 und 297 inkubiert worden waren, wiesen zackige Strukturen an den Zellrändern auf, die durch auswachsende Tubulinfasern verursacht wurden. Dieses Ergebnis legt nahe, dass die Spiroketale 296 und 297 eine verstärkte Tubulinpolymerisation in den Zellen bewirkt haben könnten.



**Abbildung 3.9:** Effekte der Spiroketale **296** und **297** auf die Brustkrebszellen MDA-MB-231: DNA immunologisch gefärbt (blau); Tubulin immunologisch gefärbt (orange); die Zellen, welche 5  $\mu$ M mit den Spiroketalen **296** und **297** inbuiert worden waren, zeigen zackige Strukturen an den Zellrändern, die durch auswachsende Tubulinfasern verursacht wurden.

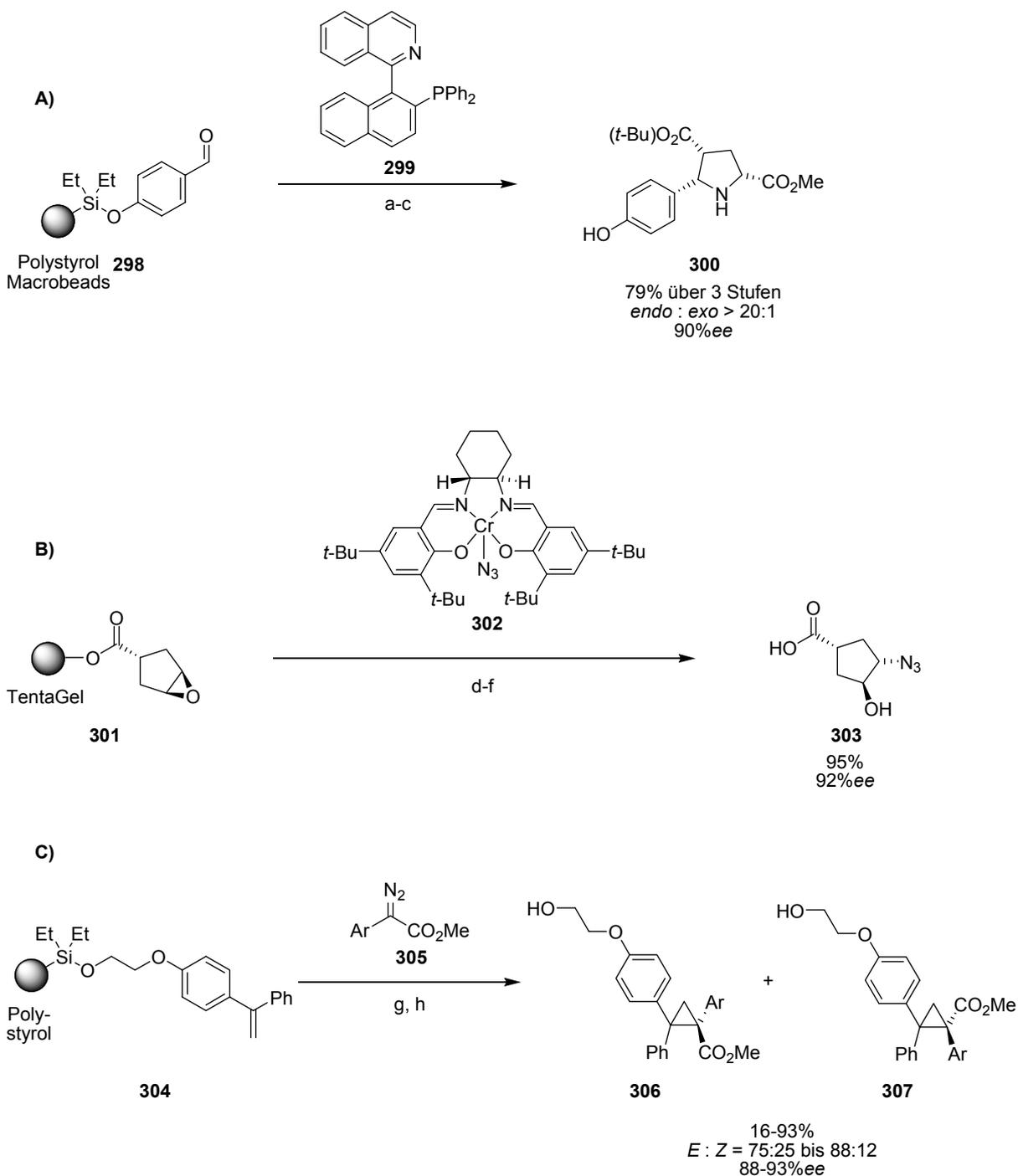
Eine Untersuchung des Actingerüsts und das Testen der restlichen Bibliotheksmitglieder stehen noch aus.

### 3.5 *Asymmetrische Allylierung an der Festphase*

#### 3.5.1 **Asymmetrische Methoden an der Festphase**

Viele Moleküle, die heute eine Anwendung in der chemischen Biologie oder medizinischen Chemie finden, sind chiral. Oftmals ist lediglich ein Enantiomer für die gewünschte biologische Funktion verantwortlich, wohingegen das andere entweder eine geschwächte oder gar keine Funktion ausübt bzw. sogar unerwünschte Nebenwirkungen erzeugt. Deshalb ist es notwendig, für die chiralen Bindungsstellen der Proteine chirale, enantiomerenreine Liganden zu synthetisieren. In der Festphasensynthese, als eine der Schlüsseltechnologien zur Synthese neuer, aktiver Verbindungen in der medizinischen Chemie und chemischen Biologie, sollten dementsprechend asymmetrische Methoden zur Verfügung stehen, die in gleicher Effizienz und Selektivität verlaufen wie die etablierten asymmetrischen Methoden in der Lösungssynthese. Dies ist allerdings erst in wenigen Fällen erreicht worden und macht deutlich, dass auf diesem Gebiet noch Entwicklungsarbeit geleistet werden muss.

Ein herausragendes Beispiel für asymmetrische Synthesemethoden an der Festphase ist die Borenat-vermittelte Aldolreaktion nach Paterson et al. (vgl. Kapitel 3.3.1), die in dieser Arbeit genutzt werden konnte, um am polymeren Träger Zugang zu Spiro[5.5]ketalen zu erhalten. Weitere Erfolge gelangen auf dem Gebiet der asymmetrischen Dihydroxylierung durch die Gruppen um Janda, Berkessel und Lee,<sup>[73, 120]</sup> welche im Wesentlichen auf der Dihydroxylierung nach Sharpless und Mitarbeitern beruhen („AD-Mix“). Auch auf dem Gebiet der [4+2]- und [3+2]-Zykloaddition gelangen bereits asymmetrische Synthesen an der Festphase, wobei es zahlreiche Substrat-kontrollierte Versionen und wenige Katalysator-kontrollierte gibt (Schema 3.36).<sup>[28, 29, 97, 121, 122]</sup> Schließlich sind noch die asymmetrische Ringöffnung von meso-Epoxiden an der Festphase durch Jacobsen et al.<sup>[123]</sup> und die Zyклоpropanierung durch Davies et al.<sup>[124]</sup> zu nennen.(Schema 3.36)

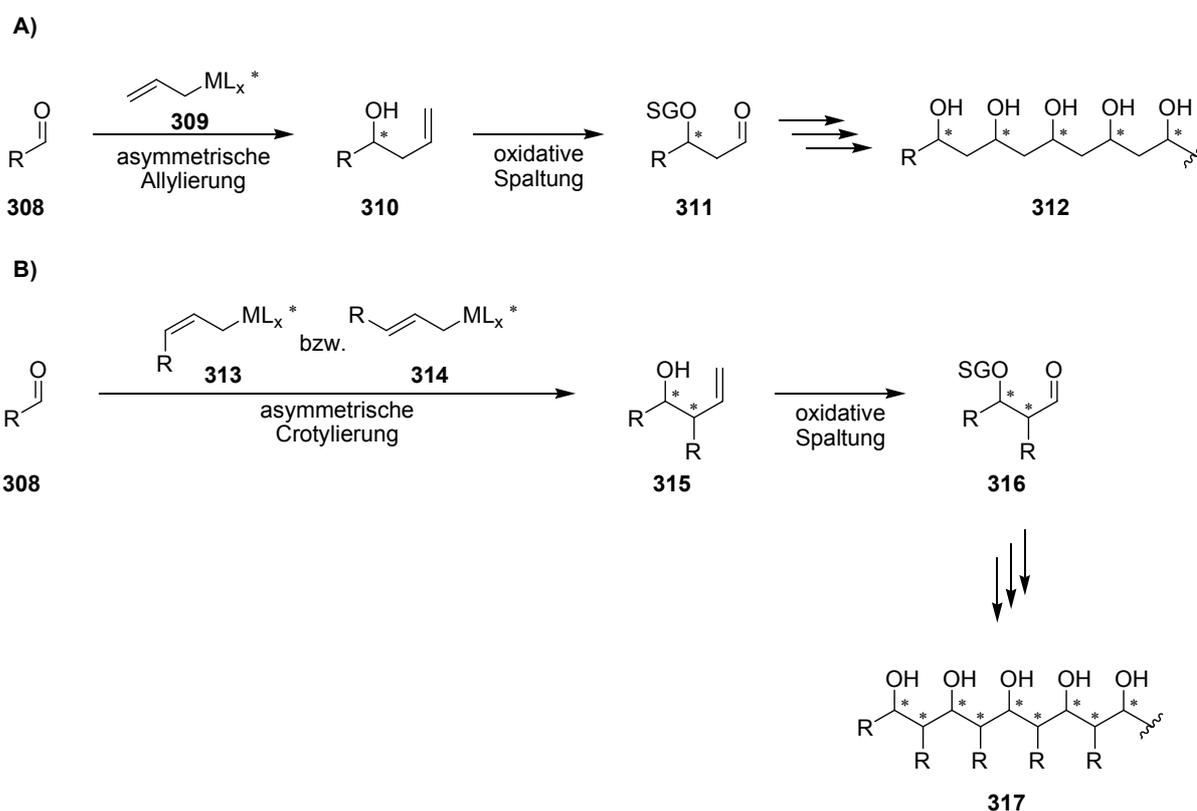


**Schema 3.36:** Eine Auswahl verschiedener asymmetrischer Methoden an der Festphase. **A)** [2+3]-Cycloaddition nach Schreiber et al.<sup>[122]</sup> **B)** Ringöffnung von meso-Epoxiden nach Jacobsen et al.<sup>[123]</sup> **C)** Zyклоpropanierung nach Davies et al.<sup>[124]</sup>  
 a)  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{HC}(\text{OMe})_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; b)  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2(t\text{-Bu})$ ,  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{AgOAc}$ , (*S*)-QUINAP (**299**), THF; c) HF-Pyridin / Pyridin / THF dann TMSOEt; d)  $\text{TMSN}_3$  (20 Äquiv.), (*R,R*)-**302** (20 mol%),  $\text{Et}_2\text{O}$ , 24 h; e) TFA / MeOH = 1 / 99; f) MeOH / DMF /  $\text{Et}_3\text{N}$  = 9 / 1 / 1, 60 °C; g) 1 mol%

$\text{Rh}_2((S)\text{-DOSP})_4$ , **305** (5.0 Äquiv.); h) HF-Pyridin dann MeOTMS. ( $\text{Rh}_2((S)\text{-DOSP})_4$  = Tetrakis[*N*-[4-(dodecylphenyl)sulfonyl]-(*S*)-prolinato]-dirhodium)

### 3.5.2 Asymmetrische Allylierung an der Festphase unter Verwendung chiraler Borallyl-Reagenzien

Dass die Synthese polyoxygenerter Verbindungen dazu genutzt werden kann, Spiro[5.5]ketale am polymeren Träger aufzubauen, wurde in der Synthese der zweiten Bibliothek unter Verwendung der Borenolat-vermittelten Aldolreaktion gezeigt (vgl. Kapitel 3.3.1). Enantiomerenreine Polylole **312** sind aber auch durch iterative, asymmetrische Allylierung von Aldehyden (**308**) mit anschließender oxidativer Spaltung der Doppelbindung zugänglich (Schema 3.37). Durch Crotylierung gelangt man analog zu den Polyketiden **317**.



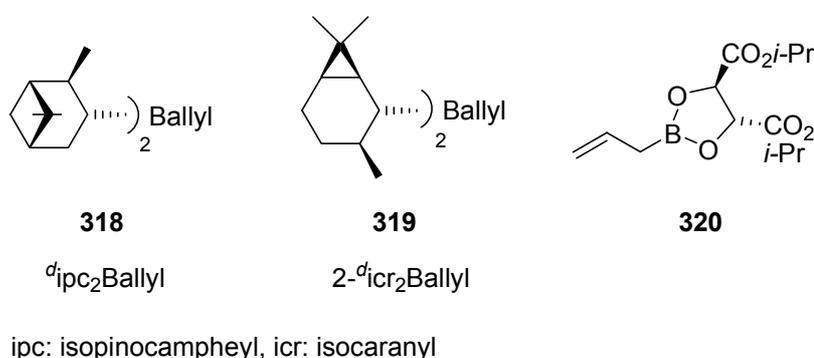
Schema 3.37: A) Iterative Allylierung von Aldehyden zur Synthese von Polylohlen. B) Iterative Crotylierung zur Darstellung von Polyketiden.

In einigen wenigen Fällen wurde die Allylierung von Aldehyden an der Festphase bereits angewandt. Dabei kamen die Nozaki-Hiyama-Kishi-Methode,<sup>[125]</sup> Allylstannane<sup>[126]</sup> und

Allylboronsäurepinakolester<sup>[126]</sup> zum Einsatz. Enantioselektive Varianten sind in der Literatur aber bislang noch nicht bekannt.

### 3.5.2.1 Erste Versuche am Wang-Linker

Die hohe Reaktivität chiraler Allylborane, wie z. B. *B*-Allyl(diisopinocampheyl)boran (**318**) oder *B*-Allyl(diisocaranyl)boran (**319**) nach Brown et al. (Abbildung 3.10), oder chiraler Boronsäureester, wie z. B. *B*-Allyl(diisopropyltartrat)boronat (**320**) nach Roush et al., und deren hohe Stereoselektivität in der Lösungssynthese gaben Grund zur Hoffnung, dass diese Reagenzien auch mit Polymer-gebundenen Aldehyden in ähnlicher Qualität reagieren.<sup>[127]</sup> In Kombination mit der in dieser Arbeit vielfach verwendeten Ozonolyse von Doppelbindungen wäre damit die Synthese von Polyolen bzw. Polyketiden an der Festphase möglich.



**Abbildung 3.10: Chirale Borallylreagenzien nach Brown und Roush et al.**<sup>[128, 129]</sup>

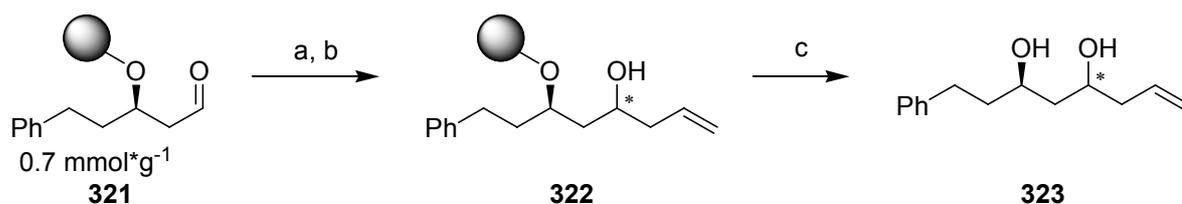
Die Synthese dieser drei Reagenzien erfolgte exakt nach den Protokollen der Originalliteratur<sup>[128, 129]</sup> und lieferte die Reagenzien guter Qualität (kontrolliert durch <sup>1</sup>H- und <sup>11</sup>B-NMR). Die Borverbindungen wurden dabei salzfrei und ohne Hydrolyse-Nebenprodukte dargestellt, um eine maximale Reaktivität und Stereoselektivität zu gewährleisten.<sup>[128, 129]</sup>

Ausgehend von dem am Wang-Harz gebundenen Aldehyd **321**, der schon in beiden Bibliothekssynthesen Einsatz fand (vgl. Kapitel 3.2.5.1 und 0), wurden die ersten, asymmetrischen Allylierungsversuche am polymeren Träger durchgeführt (Schema 3.38 und Tabelle 3.7). In vier Versuchen wurden die Borallyl-Reagenzien **319** und **320** in jeweils zwei unterschiedlichen Mengen verwandt. Nach Umsetzung mit den Borreagenzien war eine oxidative Aufarbeitung nötig, um den Polymer-gebundenen Boronsäureester zu spalten. Dieser Schritt ist ein wesentlicher Vorteil gegenüber der Lösungssynthese, da in Lösung die Trennung des Allylalkohols von Pinol oder Carol oftmals mit großen Schwierigkeiten

verbunden ist. Im Anschluss folgte die Spaltung des Wang-Linkers unter sauren Bedingungen.

Erfreulicher Weise reichte eine Filtration über eine kurze Silikagelsäule, um eine hohe Reinheit der Produkte zu erhalten. Verunreinigungen durch Carol konnten bei Verwendung des Allylreagenz **319** nicht detektiert werden (GC-MS-Analyse).

In den Versuchen mit *B*-Allyl(diisocaranyl)boran (**319**) (Tabelle 3.7, Einträge 1 und 2) musste bezüglich des Lösungsmittels ein Kompromiss eingegangen werden, da üblicherweise nur Diethylether als Lösungsmittel verwandt wird. Die Quelleigenschaften von Polystyrollharz sind in Diethylether allerdings ziemlich schlecht, insbesondere bei tiefer Temperatur. Aus diesem Grund wurde das Reagenz in Diethylether bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  zu Harz **321**, das zuvor in THF bei Raumtemperatur suspendiert worden war, zugegeben. Die Reaktivität des Reagenzes **319** ist in Diethylether außerordentlich hoch, so dass Brown und Mitarbeiter von einer sofortigen Umsetzung bei  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  berichten.<sup>[128]</sup> THF verlangsamt aber die Reaktionsgeschwindigkeit, so dass die Reaktion im Trockeneisbad bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gestartet wurde und über Nacht auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  auftaute. Nach Beendigung der Reaktion und vor der oxidativen Aufarbeitung konnte sowohl für Eintrag 1 als auch für Eintrag 2 kein Aldehyd an der Festphase detektiert werden (FT-IR: C=O:  $\tilde{\nu} = 1721\text{ cm}^{-1}$ ). Nach der oxidativen Aufarbeitung deutete eine IR-Bande bei  $3300\text{ cm}^{-1}$  auf den Homoallylalkohol **322** hin, während eine IR-Band bei  $1725\text{ cm}^{-1}$  erneut eine Carbonylfunktion nachwies. Diese könnte durch eine oxidative Spaltung des Wang-Linkers entstanden sein, die letztlich einen Polymer-gebundenen Anisaldehyd erzeugt. Die geringen Ausbeuten über drei Stufen (bezogen auf die Beladung von **321**) von 30% und 31% sprechen ebenfalls dafür, dass es während der oxidativen Aufarbeitung zu einer teilweisen Spaltung des Wang-Linkers gekommen war. Erfreulich war die hohe Stereoselektivität, die sich einem Diastereomerenverhältnis von 89 / 11 und 94 / 6 widerspiegelte. Eine genaue Untersuchung der relativen Konfiguration wurde zu diesem Zeitpunkt nicht durchgeführt. Ein Vergleich mit ähnlichen Substraten in der Literatur legt nahe, dass bei Verwendung von Reagenz **319** das *trans*-Diol **323** entstanden war.



**Schema 3.38:** Erste asymmetrische Allylierungsversuche am Wang-Harz.

a) Reaktionsbedingungen siehe Tabelle 3.7; b) MeOH / 30%ig H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> / 10%ig NaOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 9 / 5 / 4 / 2, Raumtemp., 19 h; c) 10% TFA in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Raumtemp., 30 min.

**Tabelle 3.7:** Reaktionsbedingungen für Allylierungsversuche am Wang-Harz. [a] basierend auf der Beladung von 321 (0.7 mmol\*g<sup>-1</sup>); [b] bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR.

Nr.	Reaktionsbedingungen	Ausbeute über 3 Stufen <sup>[a]</sup>	dr <sup>[b]</sup>
1	4.0 Äquiv. <b>319</b> , THF / Et <sub>2</sub> O = 1 / 1, -78 °C bis 0 °C, 19 h	31%	89 / 11
2	6.5 Äquiv. <b>319</b> , THF / Et <sub>2</sub> O = 1 / 1, -78 °C bis 0 °C, 19 h	30%	94 / 6
3	3.0 Äquiv. <b>320</b> , Toluol, -78 °C bis 0 °C, 19 h	43%	83 / 17
4	5.0 Äquiv. <b>320</b> , Toluol, -78 °C bis 0 °C, 19 h	43%	83 / 17

Die Versuche mit *B*-Allyl(diisopropyltartrat)boronat (**320**) wurden, wie für dieses Reagenz üblich, in Toluol durchgeführt (Einträge 3 und 4). Ansonsten wurden die gleichen Reaktionsbedingungen und Aufarbeitungsschritte wie in den Einträgen 1 und 2 eingehalten. Nach der oxidativen Aufarbeitung konnte mit Hilfe der FT-IR-Spektroskopie wieder eine Carbonylfunktion nachgewiesen werden. Die Ausbeuten fielen mit 43% etwas höher aus als im Fall des *B*-Allyl(diisocaranyl)borans. Die Selektivität war hingegen mit 83 / 17 etwas niedriger.

Zusammenfassend zeigten die Versuche, dass die asymmetrische Allylierung an der Festphase prinzipiell möglich ist und zu hohen Stereoselektivitäten führen kann. Offenbar blieb der Wang-Linker unter den harten Bedingungen der oxidativen Aufarbeitung nicht unversehrt, so dass einerseits mildere Aufarbeitungsbedingungen zu suchen, andererseits

oxidationsunempfindliche Anker in Betracht zu ziehen waren. Erfreulich waren die hohe Reinheit der erhaltenen Alkohole und die damit verbundene einfache Aufreinigung.

### 3.5.2.2 Optimierung der asymmetrischen Allylierung an der Festphase

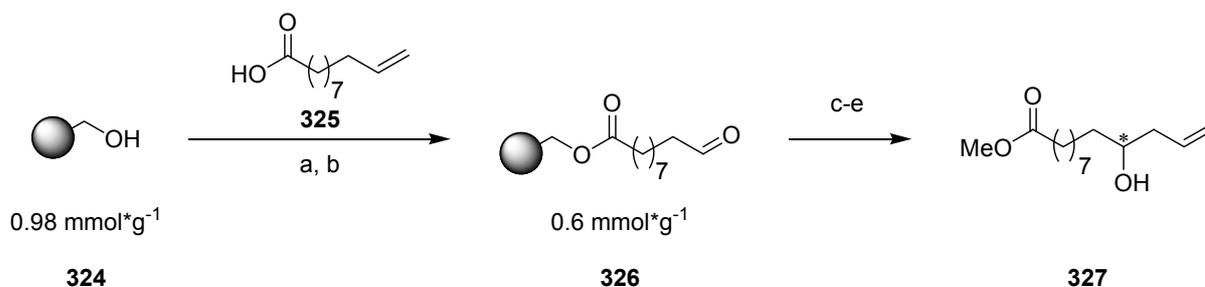
In Zusammenarbeit mit Dr. Victor Mamane, der von Mitte 2003 bis Mitte 2004 als Postdoktorand in der Gruppe von Prof. Waldmann tätig war, gelang die Optimierung der asymmetrischen Allylierung Polymer-gebundener Aldehyde. Diese ist im Folgenden dargestellt.

Durch Veresterung wurde die Alkansäure **325** am Hydroxymethylpolystyrolharz **324** ( $0.98 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ ) immobilisiert (Schema 3.39). Nach Ozonolyse der terminalen Doppelbindung wurde die Beladung des Polymer-gebundenen Aldehyds **326** durch die DNPH-Methode (vgl. Kapitel 3.2.3) bestimmt ( $0.6 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ ). Anschließend folgte die asymmetrische Allylierung mit *B*-Allyl(diisopinocampheyl)boran (**318**), *B*-Allyl(diisocaranyl)boran (**319**) und *B*-Allyl(diisopropyltartrat)boronat (**320**) unter verschiedenen Reaktionsbedingungen (Tabelle 3.8). Eine erfolgreiche, oxidative Aufarbeitung gelang jetzt unter milderen Bedingungen: DMF / MeOH / pH7 Puffer / 30%ig  $\text{H}_2\text{O}_2 = 5 / 5 / 2 / 2$  über zwei Stunden bei Raumtemperatur. Durch Umesterung in Methanol gelang die Freisetzung des Alkohols **327** als Methylester.

Unter Verwendung von vier Äquivalenten  $\text{ipc}_2\text{Ballyl}$  (**318**) bei  $-78^\circ\text{C}$  in THF /  $\text{Et}_2\text{O} = 8 / 1.5$  konnte der Homoallylalkohol **327** in hoher Ausbeute, Reinheit und sehr hoher Enantioselektivität (bestimmt durch  $^1\text{H-NMR}$ -Analyse des korrespondierenden Mosher-Esters.<sup>[94]</sup>) isoliert werden (Tabelle 3.8, Eintrag 1). Lässt man die Reaktion startend bei  $-78^\circ\text{C}$  auf  $-40^\circ\text{C}$ ,  $-20^\circ\text{C}$  oder  $0^\circ\text{C}$  erwärmen, so beobachtet man einen sehr geringen Rückgang der Stereoselektivität (Einträge 2-4). Die Verwendung von lediglich drei Äquivalenten in Eintrag 4 führt zu ähnlich hohen Ausbeuten wie in den vorhergehenden Fällen. In späteren Arbeiten gelang Dr. Victor Mamane die Bestimmung der absoluten Konfiguration des Homoallylalkohols **327**. Bei Verwendung von  $\text{ipc}_2\text{Ballyl}$  als Allylierungsreagenz wird bevorzugt das (*R*)-Enantiomer gebildet.

Dementsprechend folgt die asymmetrische Allylierung an der Festphase demgleichen stereochemischen Verlauf wie in der Lösungssynthese. Die Verwendung des etwas weniger reaktiven Allylborans  $\text{icr}_2\text{Ballyl}$  führte zu einer exzellenten Ausbeute von 95%, aber erstaunlicher Weise zu einer etwas geringeren Stereoselektivität (Eintrag 5). (In der Regel

erbringt das von Caren abgeleitete Allylierungsreagenz höhere Stereoselektivitäten als das von Pinen abgeleitete.) In diesem Fall wurde bevorzugt das (*S*)-Enantiomer von **327** erhalten. Auch das von Roush und Mitarbeitern entwickelte Reagenz **320** liefert sehr hohe Ausbeuten und Reinheiten, liegt aber bezüglich der Stereoselektivität unterhalb der anderen beiden Reagenzien (Eintrag 6). In diesem Fall wurde das (*R*)-Enantiomer als Hauptisomer erhalten.



**Schema 3.39:** Optimierung der asymmetrischen Allylierung des an Hydroxymethylpolystyrol gebundenen Aldehyds **326**.

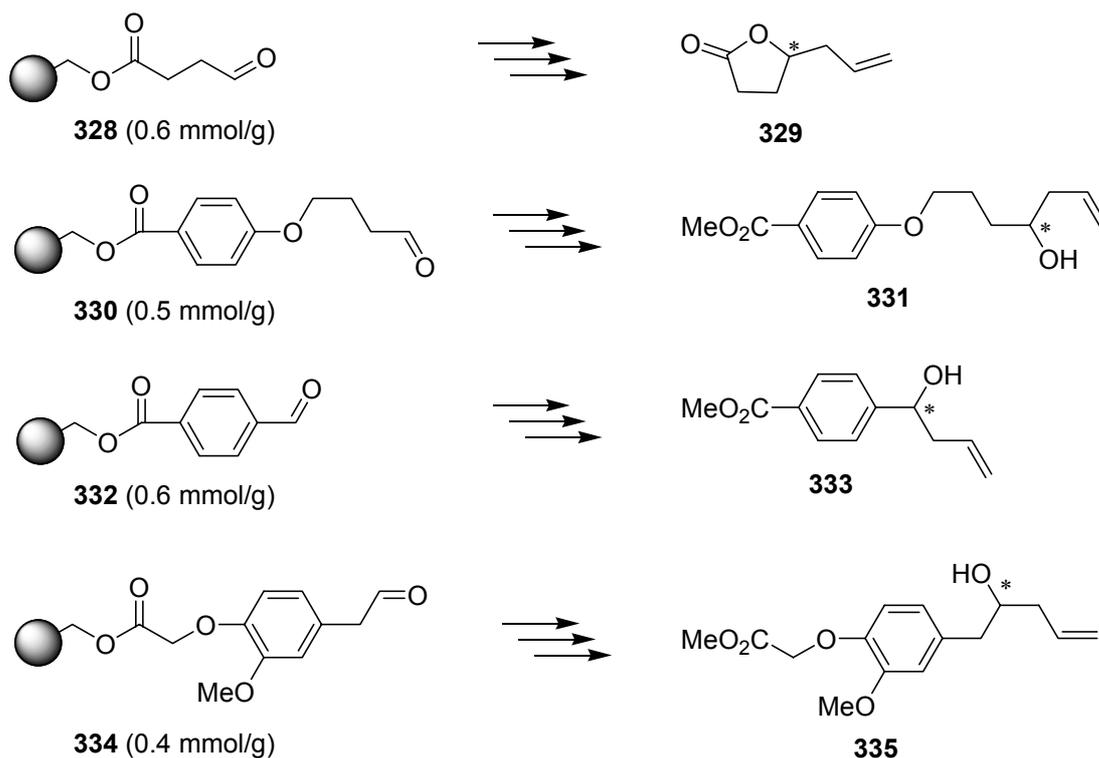
a) Säure **325** (2.0 Äquiv.), DCC (2.0 Äquiv.), DMAP (0.1 Äquiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / DMF = 1 / 1; b) (i) O<sub>3</sub>, -78 °C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 7-8 min; (ii) PPh<sub>3</sub> (5.0 Äquiv.), -78 °C bis Raumtemp., 16 h, 61% über 2 Stufen; c) Allylboran, THF / Et<sub>2</sub>O, siehe Tabelle 3.8; d) DMF / MeOH / pH7 Puffer / 30%ig H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 5 / 5 / 2 / 2, Raumtemp., 2 h; e) MeONa (2.0 Äquiv.), THF / MeOH = 2 / 1, Raumtemp., 12 h. (DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, DMAP = Dimethylaminopyridin)

**Tabelle 3.8:** Reaktionsbedingungen für enantioselektive Allylierung von **326**. [a] ermittelt durch GC-MS; [b] basierend auf der Beladung von **326** ( $0.6 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ ); [c] Enantiomerenverhältnis (*er*) bestimmt durch  $^1\text{H-NMR}$ -Analyse des korrespondierenden Mosher-Esters;<sup>[94]</sup> [d] Toluol wurde als Lösungsmittel benutzt.

Nr.	Allylboran (Äquiv.)	T [°C], Zeit	Reinheit [%] <sup>[a]</sup>	Ausbeute [%] <sup>[b]</sup>	<i>er</i> <sup>[c]</sup> (R / S)
1	<b>318</b> (4.0)	-78, 5 h	>95	79	95.5 / 4.5
2	<b>318</b> (4.0)	-78, 3 h dann bis -40 für 2 h	>95	83	94 / 6
3	<b>318</b> (4.0)	-78, 3 h dann bis -20 für 2 h	>95	66	93 / 7
4	<b>318</b> (3.0)	-78 bis 0 °C, 12 h	>95	71	94.5 / 5.5
5	<b>319</b> (4.0)	-78 bis -50, 6 h	>95	95	9.5 / 90.5
6 <sup>[d]</sup>	<b>320</b> (5.0)	-78 bis 0 °C, 12 h	>95	95	88.5 / 11.5

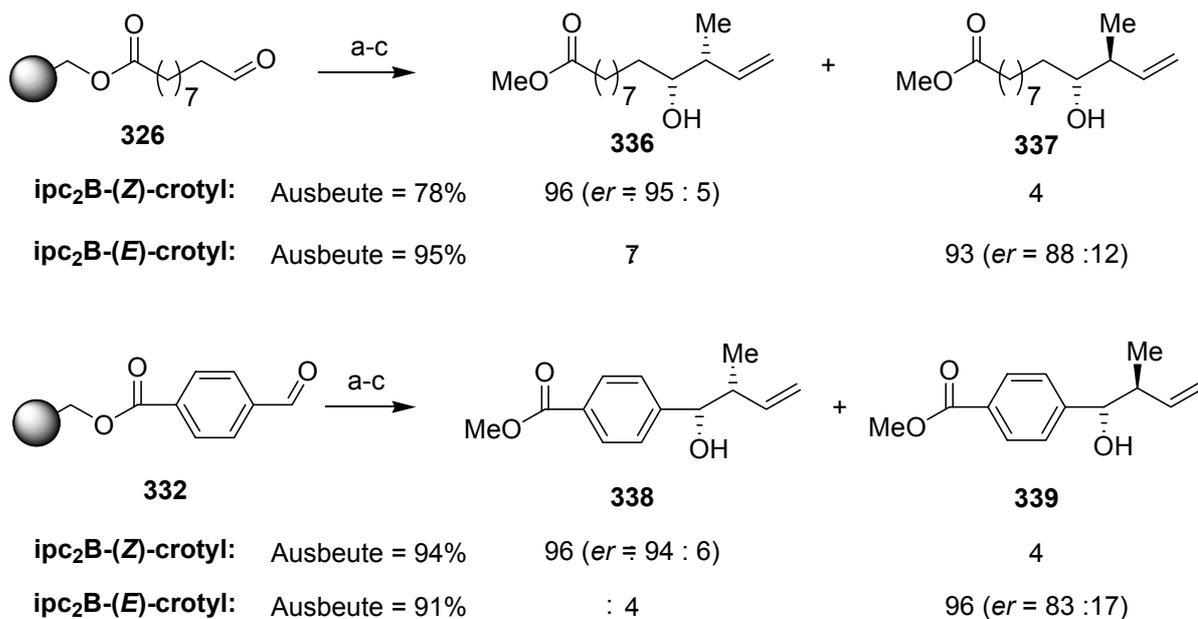
### 3.5.2.3 Weiterführende Synthesen - Zusammenfassung

Aufbauend auf diesen Resultaten gelang Dr. Victor Mamane in eigenständiger Arbeit die Umsetzung von vier weiteren Polymer-gebundenen Aldehyden mit den Allylboranen **318**, **319** und **320** (Schema 3.40). Alle Reaktionen verliefen in ähnlicher hoher Ausbeute, Reinheit und Stereoselektivität wie in den zuvor dargestellten Fällen. Dabei zeigte sich *ipc*<sub>2</sub>Ballyl (**316**) reaktiver als *icr*<sub>2</sub>Ballyl (**319**), wohingegen in diesen Beispielen letzteres stets höhere Stereoselektivitäten erreichte als das erste. Dies stimmt mit Resultaten in der Literatur überein.<sup>[130]</sup> In allen Fällen waren die Stereoselektivitäten von **318** und **319** höher als die des Roush-Reagenzes **320**.



**Schema 3.40: Weitere Beispiele zur asymmetrischen Allylierung an der Festphase.**

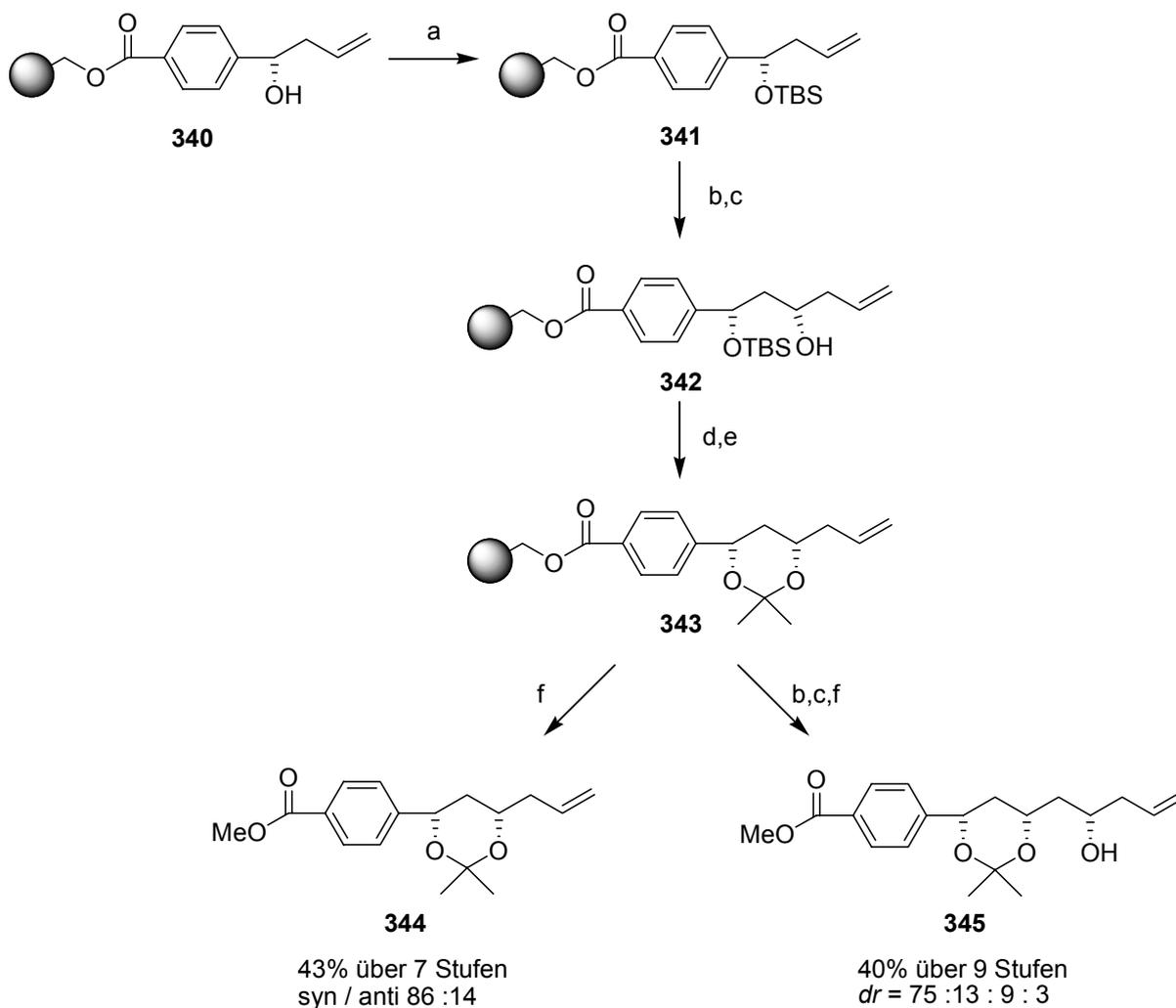
Mit der Darstellung der von Pinen abgeleiteten Crotylborane  $\text{ipc}_2\text{-(Z)-crotyl}$  und  $\text{ipc}_2\text{-(E)-crotyl}$ <sup>[104]</sup> konnten asymmetrische Crotylierungen an Festphasen-gebundenen Aldehyden durchgeführt werden (Schema 3.41). Diese verliefen in hoher Diastereo- und hoher Enantioselektivität. Der Verlauf der Diastereoselektivität in der asymmetrischen Crotylierung an der Festphase steht dabei in voller Übereinstimmung mit der Diastereoselektivität in Lösung.<sup>[104]</sup>



**Schema 3.41: Asymmetrische Crotylierungen Polymer-gebundener Aldehyde.**

a) Crotylboran (5.0 Äquiv.), THF, -78 °C bis 0 °C; b) DMF / MeOH / pH7 Puffer / 30%ig H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 5 / 5 / 2 / 2, Raumtemp., 2 h; c) MeONa (2.0 Äquiv.), THF / MeOH = 2 / 1, Raumtemp., 12 h.

Um darzulegen, dass, wie anfangs geplant, eine iterative Anwendung der asymmetrischen Allylierung am polymeren Träger möglich ist, wurden von Dr. Mamane in einer siebenstufigen und einer neunstufigen Synthese die Polyole **344** und **345** dargestellt (Schema 3.42). Bemerkenswert sind nicht nur die hohen Stereoselektivitäten, sondern auch die hohen Gesamtausbeuten. Eine genaue Analyse der *syn-anti*-Konfiguration gelang durch <sup>13</sup>C-NMR-Analyse der Acetonide **344** und **345**.<sup>[131]</sup>

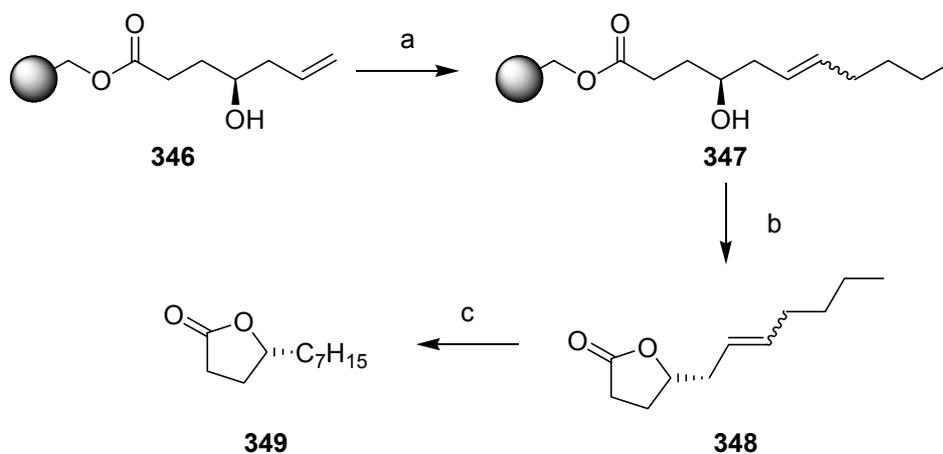


Schema 3.42: Asymmetrische Synthese von Polyolen an der Festphase.

a) TBSCl (10 Äquiv.), DMAP (1 mol%), Imidazol (10 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Raumtemp., 20 h; b) (i)  $\text{O}_3$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 7-8 min; (ii)  $\text{PPh}_3$  (5.0 Äquiv.),  $-78^\circ\text{C}$  bis Raumtemp., 16 h; c) (+)-*ip* $_2$ Ballyl (1 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 3.0 Äquiv.), THF,  $78^\circ\text{C}$  bis Raumtemp., 12 h; d) TBAF (1 M in THF, 3.0 Äquiv.), THF, Raumtemp., 12 h; e) 2,2-Dimethoxypropan /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = 1 / 1, 10 mol% CSA, Raumtemp., 20 h; f) MeONa (2.0 Äquiv.), THF / MeOH = 2 / 1, Raumtemp., 12 h. (Gesamtausbeuten bezogen auf Beladung von 332)

Letztlich gelang Dr. Mamane die Totalsynthese von (*R*)-5-Heptyl-dihydro-furan-2-on (**349**), einem Naturstoffe, der aus der Rotalge *Gracilaria corticata* isoliert wurde.<sup>[132]</sup> Die asymmetrische Allylierung des Festphasen-gebundenen Aldehyds **328** mit anschließender Kreuzmetathese sowie Abspaltung vom polymeren Träger führte zu Lakton **348** (Schema 3.43), das durch Reduktion der Doppelbindung in Lösung in den Metabolit **349**

überführt wurde. Die Gesamtausbeute betrug ausgehend vom Polymer-gebundenen Aldehyd **328** 55%.

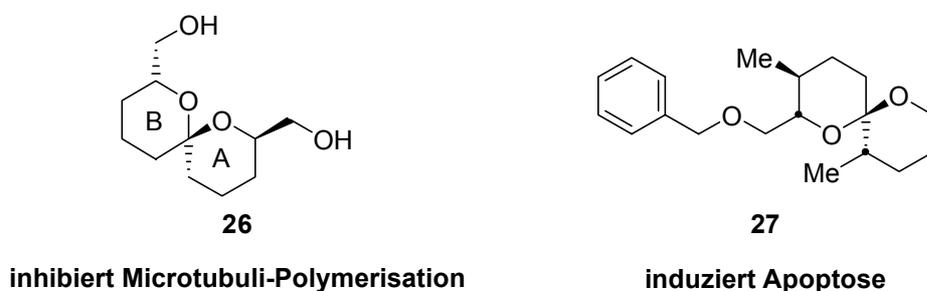


**Schema 3.43:** Synthese eines Naturstoffes (**349**) durch asymmetrische Allylierung an der Festphase.

a)  $\text{Cl}_2(\text{PCy}_3)_2\text{Ru} = \text{CHPh}$  (Grubbs I Katalysator, 20 mol%), Hex-1-en (6.0 Äquiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Refluxieren, 20 h; b) MeONa (2.0 Äquiv.), THF / MeOH = 2 / 1, Raumtemp., 12 h; c) Pd / C (5 mol%),  $\text{H}_2$  (1 bar), MeOH, Raumtemp., 20 h. (Cy = Cyclohexyl)

## 4 Zusammenfassung

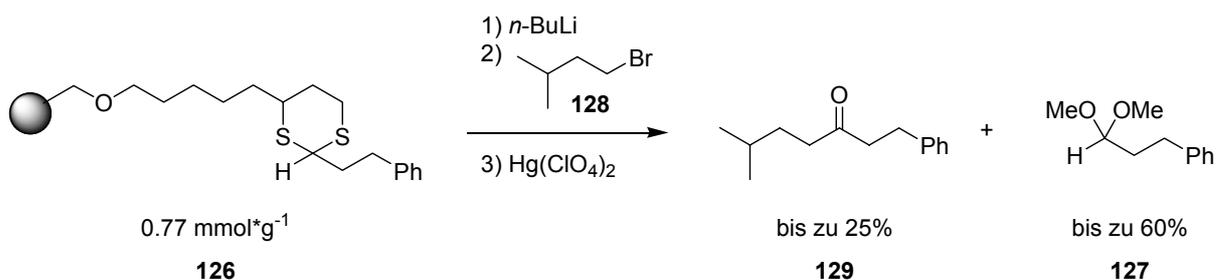
Spiro[5.5]ketale sind ein häufig vorkommendes Strukturmotiv in einer Vielzahl biologisch aktiver Naturstoffe, die unterschiedlichen Ursprungs sind und verschiedene biologische Funktionen ausüben. Die Spiroketal-enthaltenden Modellverbindungen **26** und **27**, die jeweils von Spongistatin 1 und Okadainsäure abgeleitet worden waren, behielten trotz starker Vereinfachung die biologische Aktivität ihrer „Stamm-Moleküle“ (Abbildung 4.1).<sup>[53, 55]</sup> Dies gab Grund zur Annahme, dass es sich bei dem Spiro[5.5]ketal um eine „privilegierte Struktur“ handeln könnte, d. h. eine Verbindung, die in der Lage ist an, unterschiedliche Proteine zu binden und diese zu modulieren. Der Aufbau einer Bibliothek, die viele Varianten rund um diese Grundstruktur beinhaltet, könnte Modulatoren für unterschiedliche Proteine enthalten.



**Abbildung 4.1: Spiroketal-Modellverbindungen.**<sup>[53, 55]</sup>

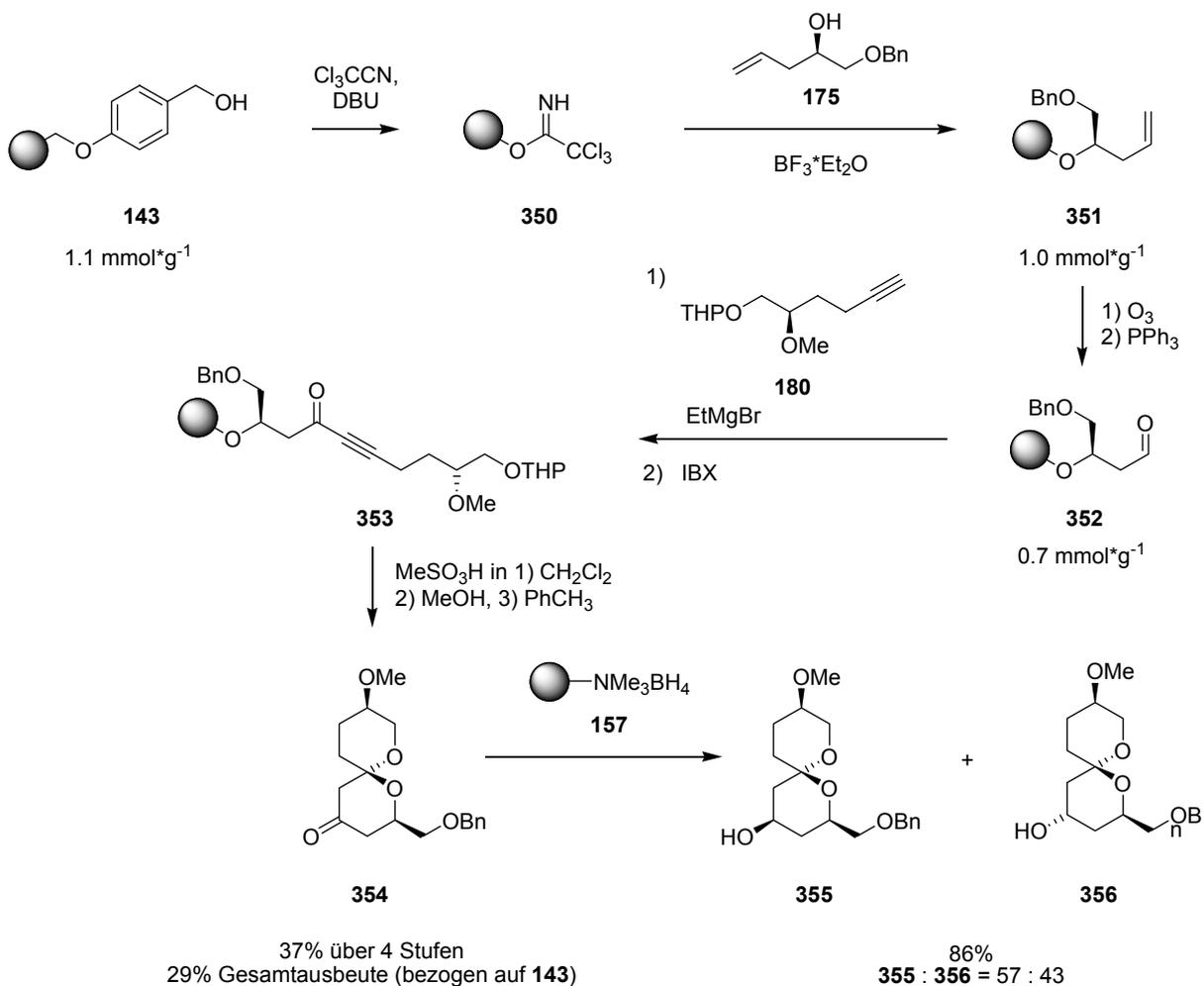
In der vorliegenden Arbeit galt es, Strategien zur Synthese von Spiro[5.5]ketalen an der Festphase zu entwickeln. Diese sollten ein Maximum an Diversität ermöglichen und gleichzeitig einen stereokontrollierten Aufbau der Spiroketale gestatten.

In einem ersten Ansatz sollte über Dithian-Chemie schrittweise ein Dithian-maskiertes Keton an der Festphase ausgebaut werden, das unter Abspaltung vom Anker zum Spiro[5.5]ketal zyklisiert (Schema 3.5). Ausgehend von (±)-Liponsäure konnte ein Dithian-Linker entwickelt werden, der an Merrifield-Harz immobilisiert wurde und unter oxidativen Bedingungen die verankerte Carbonylverbindung quantitativ freisetzte. Eine ausgewählte Testreaktion sollte dazu genutzt werden, die Dithian-Chemie am polymeren Träger zu etablieren (Schema 4.1). Trotz zahlreicher Optimierungsversuche wurden nur geringe Ausbeuten des gewünschten Ketons **129** erhalten. Im Wesentlichen wurde als Ursache dafür die unvollständige Metallierung der Dithian-Einheit gefunden. Aufbauend auf diesen Ergebnissen erschien die Synthese einer Spiroketal-Bibliothek über diesen Weg als wenig aussichtsreich.



**Schema 4.1:** Alkylierungsversuch am Dithian-Linker **126**.

In einem zweiten Ansatz gelang die Festphasensynthese substituierter 1,9-dihydroxylierter Alkinone, die unter sauren Bedingungen eine doppelte, interne Hetero-Michael-Addition (DIHMA) zu Spiro[5.5]ketalen eingehen.<sup>[78]</sup> Die Synthese soll anhand eines ausgewählten Beispiels verdeutlicht werden (Schema 4.2).



**Schema 4.2:** Festphasensynthese des Spiro[5.5]ketal **354** durch eine doppelte, interne Hetero-Michael-Addition (DIHMA).

In einer Mehrstufensynthese, bestehend aus Aktivierung des Wang-Harzes **143** als Trichloracetimidat, nukleophile Substitution durch den chiralen Alkohol **175** und Ozonolyse der Doppelbindung wurde der am Wang-Linker gebundene Aldehyd **352** erhalten. Die Addition des Alkins **180** mit anschließender Oxidation ergab schließlich das immobilisierte Alkinon **353**, das nach Abspaltung unter sauren Bedingungen der entscheidenden DIHMA-Reaktion unterworfen wurde. Das Spiro[5.5]ketal **354** konnte nach Aufreinigung mittels Säulenchromatographie in einer Gesamtausbeute von 29% (bezogen auf die Beladung des kommerziell erhältlichen Wang-Harzes **143**) als einzelnes Diastereomer erhalten werden. Dieses wurde in Lösung mit dem Polymer-gebundenen Ammoniumborhydrid **157** reduziert. Die daraus resultierenden epimeren Alkohole **355** und **356** wurden in einer Ausbeute von 86% erhalten und durch präparative HPLC getrennt.

Zur Synthese der Spiro[5.5]ketal-Bibliothek wurden neun Homoallylalkohole und elf Hydroxyl-geschützte 5-Hexin-1-ole enantiomerenrein im Multigramm-Maßstab dargestellt. Zusätzlich wurde eine abgewandelte Synthesesequenz entwickelt, die es ermöglichte, von kommerziell erhältlichen, enantiomerenreinen  $\beta$ -Hydroxyestern ausgehend, Polymer-gebundene  $\beta$ -Hydroxyaldehyde zu synthetisieren. Entsprechend konnten drei weitere  $\beta$ -Hydroxyester in der Bibliothekssynthese verwendet werden.

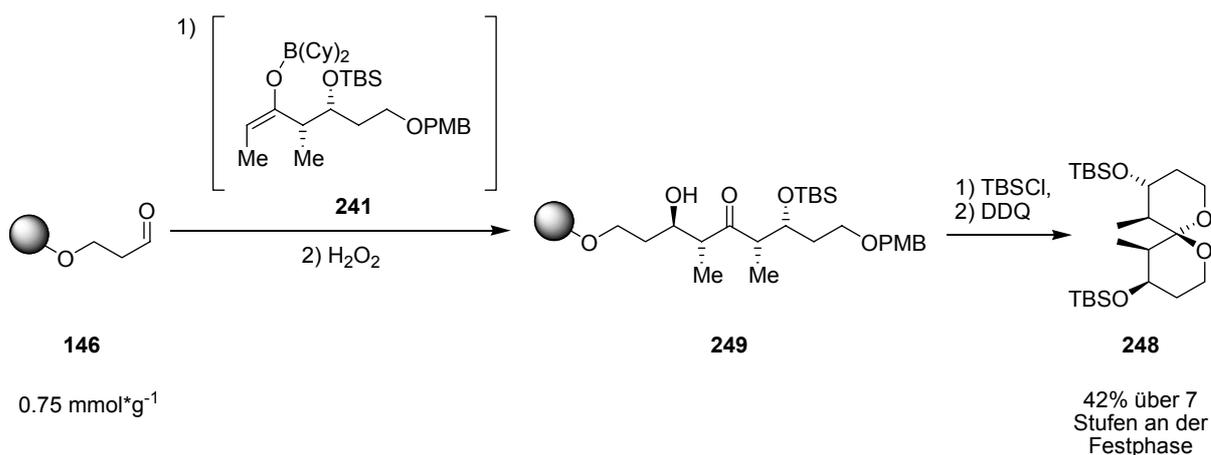
Eine Kombination dieser Bausteine führte schließlich zur Synthese von 92 Keton-funktionalisierten Spiro[5.5]ketalen. Die Spiroketale konnten durch einfache Säulenchromatographie in guter Reinheit von 90% bis  $\geq 98\%$  isoliert werden. 61 der 92 Spiroketalverbindungen fielen als einzelnes Diastereomer an, wohingegen die restlichen als Diastereomergemische in Verhältnissen von 97/3 bis 50/50 auftraten. Die Gesamtausbeuten rangierten zwischen 5% und 45% über sieben Stufen an der Festphase (Tabelle 3.3).

Von den Spiro[5.5]ketalen, die als reine Diastereomere erhalten worden waren, wurden 33 einer Reduktion mit einem Polymer-gebundenem Ammoniumborhydrid unterworfen. Auf diese Weise wurden Epimerengemische in Verhältnissen von 70/30 bis 55/45 zugunsten des axialen Spiroketalalkohols erhalten, die mittels präparativer HPLC erfolgreich getrennt werden konnten und die 55 4-Hydroxyspiro[5.5]ketale in einer Reinheit von 93% bis  $\geq 98\%$  sowie Ausbeuten zwischen 60% und 98% lieferte (Tabelle 3.4).

Eine genaue Strukturaufklärung gelang an sechs Bibliotheksmitgliedern mit Hilfe von 2D-NMR- und NOE-NMR-Experimenten. Alle untersuchten Verbindungen lagen in einer Konformation mit bisaxialer Anordnung der C-O-Bindungen vor und wurden somit durch einen doppelten, anomeren Effekt stabilisiert. Auch für die Spiroketale, die als Diastereomergemische vorlagen, konnte durch  $^{13}\text{C}$ -NMR-Analyse gezeigt werden, dass das Hauptkonformer der doppelten, anomeren Stabilisierung unterliegt.

Parallel zur DIHMA-Route wurde eine zweite Strategie entworfen, die anders als die eben beschriebene Synthese nicht von enantiomerenreinen Bausteinen ausgeht, sondern die asymmetrische, Borenolat-vermittelte Aldolreaktion nach Paterson et al. an der Festphase implementiert.<sup>[100, 101]</sup>

Der am Wang-Harz gebundene  $\beta$ -Hydroxyaldehyd **146**, der bereits in der DIHMA-Route zum Einsatz gekommen war, reagierte in sehr hoher Diastereoselektivität mit dem in Lösung synthetisierten (*E*)-Borenolat **241** zum Festphasen-gebundenen *trans*-Aldoladdukt **249** (Schema 4.3). Nach oxidativer Aufarbeitung und Silylierung des Aldoladdukts gelang mit Hilfe von DDQ die Spaltung des Wang-Linkers. Die gleichzeitige Entschützung des zweiten Spiro-Sauerstoffs, der mit einer dem Wang-Linker verwandten *p*-Methoxybenzylschutzgruppe versehen worden war, führte zur erfolgreichen Spiroketalisierung. Nach der Reinigung durch einfache Filtration über eine kurze Silikagelsäule wurde das Spiro[5.5]ketal **248** als einzelnes Diastereomer erhalten.

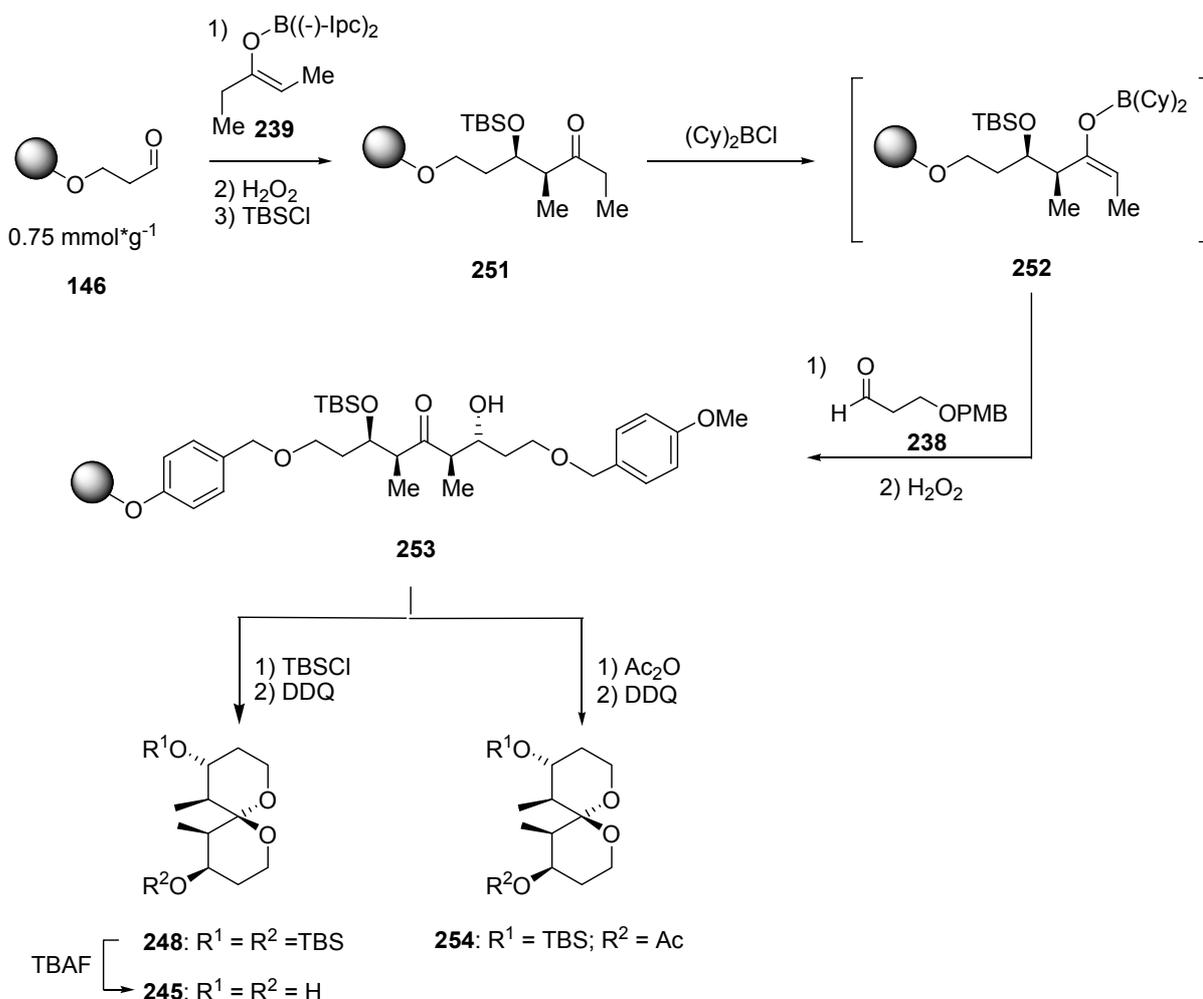


**Schema 4.3:**     **Synthese von Spiro[5.5]ketalen am Wang-Linker über die Aldol-Route.**

Der Vergleich der analytischen Daten und des spezifischen Drehwertes identifizierten das am polymeren Träger synthetisierte Spiroketal eindeutig mit einer zuvor in Lösung synthetisierten Spiroverbindung. Somit folgte die Aldolreaktion an der Festphase dem gleichen stereochemischen Verlauf wie in der Lösungssynthese und erreichte gleich gute Selektivität.

Ausgehend vom kommerziell erhältlichen Wang-Harz (Beladung:  $1.2 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ ) wurde das Spiroketal **248** in einer Gesamtausbeute von 42% über sieben Stufen an der Festphase erhalten.

Aufbauend auf diesen Resultaten gelang es Dr. Okram Barun, während seiner Zeit als Postdoktorand in der Gruppe von Professor Waldmann, zwei asymmetrische Aldolreaktionen in iterativer Weise an der Festphase durchzuführen (Schema 4.4).

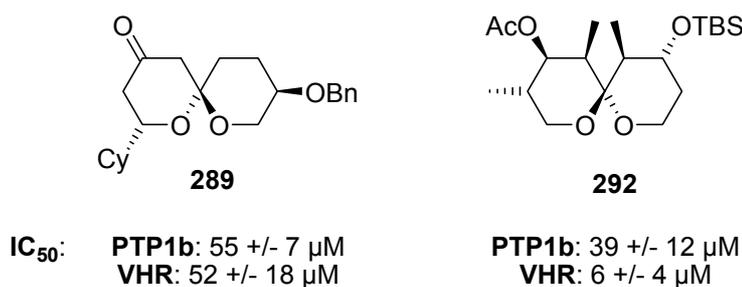


Schema 4.4: Synthese der Spiro[5.5]ketal-Bibliothek über die Aldol-Route.

Dies ist das erste bekannte Beispiel einer asymmetrischen Aldolreaktion an der Festphase, die von einem chiralen, Polymer-gebundenen Borenat ausgeht. Durch Verwendung von  $\beta$ -Hydroxyaldehyd-Bausteinen, wie sie auch in der DIHMA-Route zum Einsatz kamen, gelang die Synthese einer kleinen Bibliothek von insgesamt 16 weiteren Spiro[5.5]ketalen (Schema 3.32).

Um zu untersuchen, ob die Spiro[5.5]ketalen, die über die DIHMA-Route und die Aldolroute synthetisiert worden waren, eine ähnliche biologische Aktivität zeigen wie Naturstoffe, die Spiro[5.5]ketalen enthalten, sollten diese in verschiedenen Assays getestet werden. Dabei wurde insbesondere untersucht, ob die Spiroketal-Bibliothek Phosphatase-Inhibitoren oder Modulatoren der Tubulinpolymerisation enthält.

Die Substanzen wurden in *In-vitro*-Phosphatase-Inhibitions-Assays, die auf der Hydrolyse von *p*-Nitrophenylphosphat beruhten, auf ihre inhibitorische Aktivität getestet. Als repräsentative Phosphatasen wurden die Serin-Threonin-Phosphatasen PP1, die Protein-Tyrosin-Phosphatase PTP1b und die dualspezifischen Protein-Phosphatasen Cdc25a und VHR ausgewählt. Für die Substanzen der ersten Bibliothek (DIHMA-Route) und der zweiten Bibliothek zeigte sich ein ähnliches Bild. Während gegen Cdc25a und PP1 keine Aktivität gefunden wurde, zeigten einige Bibliotheksmitglieder eine moderate inhibitorische Aktivität gegen PTP1b und VHR (Abbildung 4.2). Herausragend ist Verbindung **292**, die für VHR einen  $IC_{50}$ -Wert im niedrigen mikromolaren Bereich erreicht.

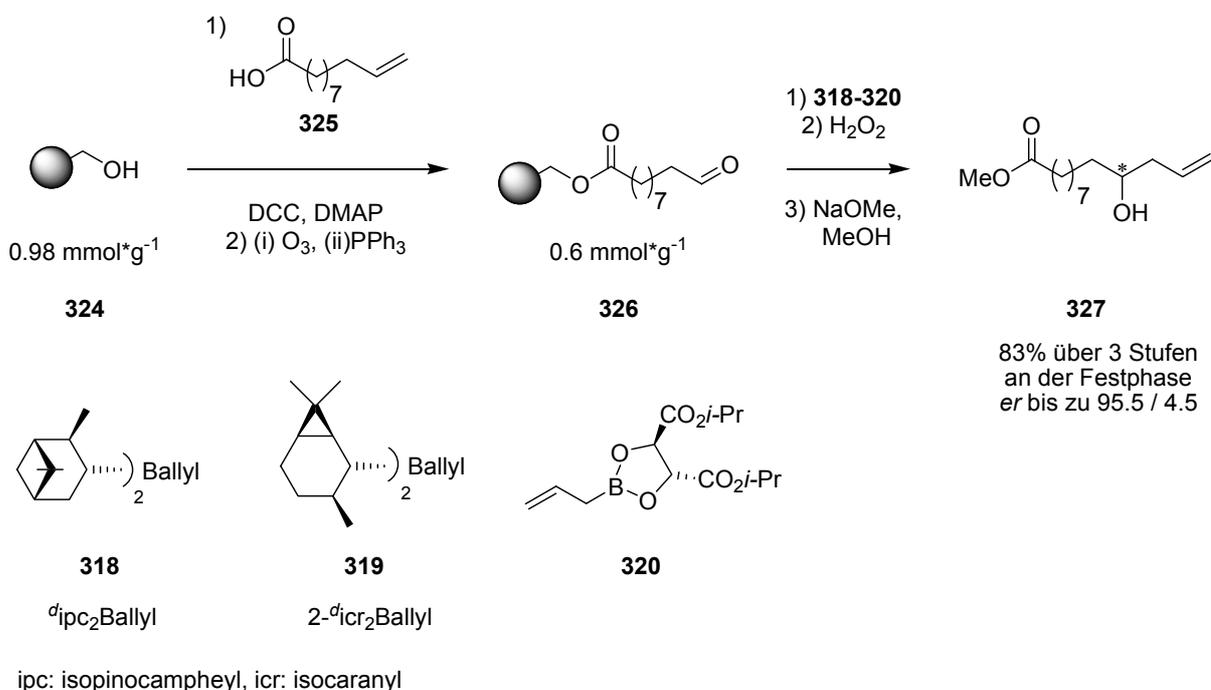


**Abbildung 4.2: Spiro[5.5]ketalen als Phosphatase-Inhibitoren.**

In Zusammenarbeit mit Dr. Oliver Müller wurden mit den Substanzen der zweiten Bibliothek biologische Tests durchgeführt, die Aufschluss darüber geben sollten, ob sich unter den synthetisierten Substanzen Tubulin-Modulatoren befinden.

*In-vivo*-Assays an der Krebszelllinie MDA-MB-231 zeigten, dass die Verbindungen **292** und **293**, welche bereits als Phosphatase-Inhibitoren gegen VHR identifiziert worden waren, den Tubulinaufbau in der Zelle bei einer Konzentration bis 5  $\mu\text{M}$  stören (Abbildung 3.7). Ein *in vitro* durchgeführter Assay mit fluoreszenzmarkiertem Mikrotubulin, der in Zusammenarbeit mit Dr. Thomas U. Mayer stattfand, zeigte keinen direkten Einfluss der *in vivo* aktiven Spiroketale gegenüber Mikrotubulin. Dies deutet darauf hin, dass die Verbindungen **292** und **293** Mikrotubulin nicht als direktes Ziel aufweisen, sondern den Aufbau des Tubulinnetzwerks auf eine andere Weise stören.

In Zusammenarbeit mit Dr. Victor Mamane, der als Postdoktorand in der Gruppe von Professor Waldmann tätig war, wurde die asymmetrische Allylierung von Aldehyden an der Festphase entwickelt.



**Schema 4.5:** Asymmetrischen Allylierung des an Hydroxymethylpolystyrol gebundenen Aldehyds **326**.

In einer Mehrstufensequenz bestehend aus Veresterung der Säure **325** an Hydroxymethylpolystyrol (**324**) und Ozonolyse der Doppelbindung wurde der Polymergebundene Aldehyd **326** erhalten, der mit den literaturbekannten chiralen Allylboranen<sup>[128, 129]</sup> allyliert wurde (Schema 4.5). Die von Pinen und Caren abgeleiteten Allylborane **318** und **319** führten nach einer optimierten Methode zu Enantiomerenverhältnisse (*er*) von bis zu

95.5 / 4.5 und eine Ausbeute von bis zu 83% über drei Stufen an der Festphase. Erfreulich waren die hohen Reinheiten von  $> 95\%$ , die direkt nach der Abspaltung und Filtration über eine kurze Silikagelsäule erreicht wurden.

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Messgeräte und Hilfsmittel

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren wurden auf folgenden Geräten aufgenommen:

Varian Mercury 600:            600 MHz,  $^1\text{H}$ -NMR; 151.0 MHz,  $^{13}\text{C}$ -NMR

Bruker DRX 500:            500 MHz,  $^1\text{H}$ -NMR; 125.8 MHz,  $^{13}\text{C}$ -NMR

Bruker AM 400:            400 MHz,  $^1\text{H}$ -NMR; 100.6 MHz,  $^{13}\text{C}$ -NMR

Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben und beziehen sich auf Tetramethylsilan (TMS, = 0 ppm) als internen Standard. Die Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, sext = Sextett, Sept = Septett, m = Multiplett, br = breites Signal.

Hochaufgelöste Massenspektren (HR-MS) wurden auf einem Finnigan MAT 8200 Spectrometer gemessen. Angegeben sind die m / z Werte.

Die Elementaranalysen wurden mit einem Verbrennungsautomaten CHN-Rapid der Fa. Heraeus durchgeführt.

Die UV / VIS-Spektren wurden auf einem Cary 100 Spektrometer der Fa. Varian gemessen.

Die FT-IR-Spektren wurden mit einem Spektrometer Vektor 22 der Fa. Bruker ausgestattet mit einem diffusen Reflektorkopf A527 der Fa. Spectra Tech aufgenommen.

Die GC-MS-Messungen wurden mit einem Gaschromatograph 6890 gekoppelt mit einem Massendetektor 5973 von Hewlett-Packard ausgestattet mit einer Kapillarsäule H&W 19091 $\sigma$ -102 HP-5MS (Kapillare: 25.0 m  $\times$  201  $\mu\text{m}$   $\times$  0.33  $\mu\text{m}$ , nominal) durchgeführt. Das Temperaturprogramm hielt 1 min 50  $^\circ\text{C}$  und heizte anschließend über 6¼ min auf 300  $^\circ\text{C}$ . Die Temperatur wurde für weitere 5 min gehalten.

Die GC-Messungen mit chiraler Säule (Lipodex-E (25 m, 0.025 mm)) wurden mit einem Gaschromatograph 6890 N der Fa. Agilent Technologies bei einer Isotherme von 85  $^\circ\text{C}$  durchgeführt.

Die HPLC-MS-Messungen wurden mit einer HPLC-Anlage 1100 Series von Hewlett-Packard und einem Finnigan LCQ ESI-Spektrometer durchgeführt. Bei dem verwendeten Säulenmaterial handelte es sich um VP 50 / 10 Nucleosil C18PPN-column (Macherey-Nagel). Der verwendete Gradient begann bei 10% Acetonitril / 1% Ameisensäure und steigerte sich in 30 min auf 90% Acetonitril; Durchfluss 1.00 ml / min.

Die präparative HPL-Chromatographie wurde mit einer HPLC-Anlage 1100 Series von Hewlett-Packard durchgeführt. Bei dem verwendeten Säulenmaterial handelte es sich um VP 125 / 21 NUCLEODUR C18 Gravity, 5  $\mu$  (Macherey-Nagel). Der verwendete Gradient begann bei 40% Acetonitril (kein TFA!) und steigerte sich in 29 min auf 100% Acetonitril; Durchfluss 10.0 ml / min.

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktmessapparatur Büchi 540 gemessen und sind unkorrigiert.

Die UV-Absorption während der *In-vitro*-Assays wurde mit einem Microplate-Reader Multiscan der Fa. Ascent gemessen.

Für die Dünnschichtchromatographie wurden beschichtete Aluminiumplatten mit Kieselgel 60<sub>F254</sub> der Firma Merck verwendet. Laufmittel und  $R_f$ -Werte sind bei den Substanzen angegeben.

Der Nachweis der Substanzen erfolgte durch UV-Licht und durch Eintauchen in eine Lösung von 2 g Cer-(IV)-sulfat, 50 g Ammoniummolybdat und 50 ml konz. Schwefelsäure in 400 ml Wasser sowie anschließender Wärmebehandlung oder durch Eintauchen in eine Lösung von 3 g Kaliumpermanganat, 20 g Kaliumcarbonat und 5 ml 5%ige Natronlauge in 300 ml Wasser. Für sekundäre und täre Alkohole diente als Anfärbereagenz häufig eine Lösung von 3 g Vanillin in 100 ml Ethanol und 1.50 ml konz. Schwefelsäure bzw. ein Lösung aus 0.5 ml *p*-Methoxybenzaldehyd, 5 ml konz. Schwefelsäure und 10 ml konz. Essigsäure in 85 ml Ethanol.

Die Flashchromatographie erfolgte mit Flash-Kieselgel (Korngröße 40-64  $\mu$ m) der Fa. Merck in geschlossenen Säulen mit einem Überdruck von 0.4 bis 0.5 bar. Dabei wurde das 70-100fache des Rohproduktgewichts an Trennmaterial eingesetzt.<sup>[133]</sup>

Tiefe Temperaturen wurden durch Kühlbäder<sup>[134]</sup> oder mittels des Kryostaten EK90 der Fa. Thermo Haake erreicht.

Alle Chemikalien wurden bei den Firmen Acros, Aldrich, Avocado, Fluka, Lancaster und Strem erworben und wurden, wenn nicht anders beschrieben, ohne weitere Aufreinigung verwendet. Die polymeren Träger wurden von den Firmen Novabiochem und Rapp Polymers bezogen. Mit Ausnahme von DMF wurden alle verwendeten Lösungsmittel vor Gebrauch destilliert und bei Bedarf absolutiert.<sup>[135]</sup> Absolutes DMF wurde von der Fa. Fluka erworben. Lösungen von Grignard-Reagenzien und Lithiumalkylen wurden zur Gehaltsbestimmung in regelmäßigen Abständen titriert.<sup>[136]</sup>

## 5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

### AAV1: Darstellung der 1,3-Dithiane aus 6,8-Dimercaptooctansäuremethyl-ester (113)

Eine Mischung aus konz. Essigsäure (4.30 Äquiv.),  $\text{BF}_3$ \*Diethylether (0.18 Äquiv.) und trockenem Chloroform wird unter Argon auf 85 °C erhitzt. Über eine Kanüle wird über einen Zeitraum von 15 min eine Lösung des Dimercaptans **113** (1.00 Äquiv.) und der Carbonylverbindung (1.10 Äquiv.) in trockenem Chloroform zugetropft. Nach 30 min Sieden unter Rückfluss lässt man auf Raumtemperatur abkühlen, wäscht jeweils einmal mit Wasser, 10%iger Kaliumhydroxid-Lösung sowie mit wässriger, ges. Kochsalzlösung. Anschließend wird die organische Phase getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt.

### AAV2: Reduktion der Dithianester zum Dithianalkohol

Der Ester (1.00 Äquiv.) wird in trockenem Diethylether gelöst (0.4 M) und im Eisbad gekühlt. Unter Eiskühlung wird nach und nach Lithiumaluminiumhydrid (0.65 Äquiv.) zugegeben und das Eisbad entfernt. Nach einer Stunde intensiven Rührens wird unter Eiskühlung mit wässriger, ges. Ammoniumchloridlösung vorsichtig überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid hydrolysiert. Die Suspension wird durch Zugabe von 1 N Salzsäure angesäuert ( $\text{pH} < 3$ ) und solange gerührt bis alle Hydroxidrückstände in Lösung gegangen sind. Anschließend wird durch vorsichtige Zugabe wässriger, ges. Bicarbonatlösung neutralisiert und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert (3×). Die vereinigten, organischen Phasen werden im Anschluss mit wässriger, ges. Kochsalzlösung gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt.

### AAV3: Oxidative Spaltung des Dithian-Linkers

Das Harz (1.00 Äquiv.) wird in einer Mischung aus Dichlormethan / Methanol = 4 / 1 suspendiert und mit Quecksilber(II)perchlorat (3.00 Äquiv.) versetzt. Nach der Zugabe von drei Tropfen Wasser wird es auf dem Orbitalschüttler über Nacht durchmischt. Anschließend wird das Harz über eine Glasfritte filtriert und mit Dichlormethan gewaschen (3×). Das Filtrat wird im Scheidetrichter mit Wasser (2×) und wässriger, ges. Kochsalzlösung gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt.

**AAV4: Immobilisierung des Dithian-Linkers am Merrifield-Harz**

Mit trockenem Pentan gewaschenes Kaliumhydrid (7.50 Äquiv.) wird in trockenem DMF (15 ml pro Gramm Harz) suspendiert. Bei Raumtemperatur erfolgt die Zugabe von Dithianalkohol (5.00 Äquiv.), Tetrabutylammoniumiodid (1.00 Äquiv.) und 18-Krone-6 (0.33 Äquiv.). Nach 5 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Alkoholatlösung zum in DMF (10 ml pro Gramm Harz) suspendierten Harz (1.00 Äquiv.) transferiert. Die Suspension wird für 3 Tage unter Argonatmosphäre auf einem Orbitalschüttler durchmischt. Anschließend wird das Harz über eine Glasfritte filtriert und mit DMF (3×), DMF / Wasser = 1 / 1 (3×), DMF (3×), THF (3×), Dichlormethan (3×) und Methanol (3×) gewaschen. Das Dithian-funktionalisierte Harz wird 1 h im Luftstrom und über Nacht im Hochvakuum getrocknet.

**AAV5: Beladung von TCA-Harz mit einem Alkohol<sup>[79]</sup>**

Das TCA-Harz (1.00 Äquiv.) wird mit trockenem THF (2×) und trockenem Dichlormethan / trockenem Cyclohexan = 1 / 1 (2×) unter Argon-Überdruck gewaschen, um anhängendes Wasser zu entfernen. Anschließend wird trockenes Dichlormethan / trockenes Cyclohexan = 1 / 1 (5 ml pro Gramm Harz) gefolgt von 2.50 Äquiv. Alkohol hinzugegeben. Die Mischung wird kurz auf einem Orbitalschüttler durchmischt bevor die rasche Zugabe von 0.33 Äquiv.  $\text{BF}_3$ \*Diethylether bei Raumtemperatur erfolgt. Nach 15 min Schütteln wird filtriert und nacheinander mit Dichlormethan (3×), THF (3×), Dichlormethan (3×) und Methanol (3×) gewaschen. Anschließend wird das Harz 1 h im Luftstrom und schließlich über Nacht im Hochvakuum getrocknet.

**FT-IR:** Die für das TCA-Harz charakteristischen Banden sind verschwunden ( $\tilde{\nu} = 3339 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1665 \text{ cm}^{-1}$ ).

**AAV6: Ozonolyse an der Festphase<sup>[80]</sup>**

Das mit einem Olefin beladene Harz (1.00 Äquiv.) wird in Dichlormethan suspendiert (15 ml pro Gramm Harz) und quillt für 15 min bei Raumtemperatur. Anschließend wird die Mischung unter Rühren auf  $-78 \text{ °C}$  abgekühlt. Ozon wird über eine Glasfritte durch die Lösung geleitet. Nachdem die Sättigung der Lösung mit Ozon erreicht ist (blau gefärbte Lösung) wird durch die Lösung für weitere 7 min Ozon geleitet. Der Ozondurchfluss wird direkt im Anschluss gestoppt und die Suspension wird mit Argon gespült bis sie wieder farblos ist (ca. 1 min). Triphenylphosphin (5.00 Äquiv.) wird zur Suspension gegeben und das Kühlbad wird entfernt. Die Mischung wird nach 19 h auf dem Orbitalschüttler bei

Raumtemperatur filtriert und das Harz wird mit Dichlormethan (3×), THF (3×), Dichlormethan (3×) und Methanol (3×) gewaschen. Schließlich wird das mit Aldehyd beladene Harz 1 h im Luftstrom und über Nacht im Hochvakuum getrocknet.

**FT-IR:** C=O:  $\tilde{\nu} = 1721 \text{ cm}^{-1}$ .

#### **AAV7: Reduktion eines Polymer-gebundenen Esters zum Alkohol**

Das Ester-funktionalisierte Harz (1.00 Äquiv.) wird unter Argon-Überdruck mit trockenem THF gewaschen (2×), um anhängendes Wasser zu entfernen. Bei Raumtemperatur wird zum gequollenen Harz zügig eine 1 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol (5.00 Äquiv.) zugefügt. Das Harz ist nach 5 h Durchmischen auf dem Orbitalschüttler hell und farblos geworden und wird nun filtriert und mit trockenem THF (2×), THF / Methanol / Essigsäure = 47 / 47 / 6 (3×), THF (3×), THF (3×), Dichlormethan (3×) und Methanol (3×) gewaschen. Der Polymer-gebundene Alkohol wird 1 h im Luftstrom und schließlich über Nacht im Hochvakuum getrocknet.

**FT-IR:** O-H:  $\tilde{\nu} = 3500 \text{ cm}^{-1}$ , keine C=O-Bande bei  $\tilde{\nu} = 1735 \text{ cm}^{-1}$ .

#### **AAV8: Oxidation mit IBX an der Festphase**

Eine 3.6 M Lösung von IBX in DMSO / THF = 1 / 1 (5.00 Äquiv.) wird bei Raumtemperatur zum trockenen Harz (1.00 Äquiv.) gegeben. Nach 19 h auf dem Orbitalschüttler wird die Suspension filtriert und das Harz wird mit DMSO (3×), THF (3×), Dichlormethan (3×) und Methanol (3×) gewaschen. Anschließend wird es über 1 h im Luftstrom und schließlich über Nacht im Hochvakuum getrocknet.

#### **AAV9: Addition eines Alkins an einen Polymer-gebundenen $\beta$ -Hydroxyaldehyd**

Eine 1 M Lösung von Ethylmagnesiumbromid in THF (7.00 Äquiv.) wird bei 0 °C zu einer Lösung des Alkins (7.00 Äquiv.) in trockenem THF (Lösung ist ca. 1 M) getropft. Die Acetylidlösung wird nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur über eine Spritze zu einer Suspension des Aldehydharzes (1.00 Äquiv.), das zuvor mit trockenem THF (2×) unter Argon-Überdruck gewaschen und in möglichst wenig trockenem THF (ca. 5 ml pro Gramm Harz) suspendiert wurde, bei Raumtemperatur gegeben. Nach 19 h auf dem Orbitalschüttler wird das Propargylalkohol-funktionalisierte Harz abfiltriert und sorgfältig mit trockenem THF (1x), THF / Methanol / Essigsäure = 47 / 47 / 6 (3×), THF (3×), Dichlormethan (3×) und

Methanol (3×) gewaschen. Danach trocknet das Harz 1 h im Luftstrom und über Nacht im Hochvakuum.

**FT-IR:** C≡C:  $\tilde{\nu} = 2230 \text{ cm}^{-1}$ , O-H:  $\tilde{\nu} = 3432 \text{ cm}^{-1}$ , keine C=O-Bande bei  $\tilde{\nu} = 1721 \text{ cm}^{-1}$

#### **AAV10: Zyklisierung des Festphasen-gebundenen Alkinons zum Spiro[5.5]ketal**

Das Alkinon-funktionalisierte Harz wird bei Raumtemperatur in einer 2%igen Lösung von Methansulfonsäure in Dichlormethan suspendiert (ca. 10 ml pro Gramm Harz). Es wird nach 30 min auf dem Orbitalschüttler filtriert und mit Dichlormethan ( $2 \times 10 \text{ ml}$  pro Gramm Harz) und Methanol ( $2 \times 10 \text{ ml}$  pro Gramm Harz) gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer weitgehend von Dichlormethan befreit und für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Toluol (20 ml pro Gramm Harz) und 3 Tropfen Wasser werden hinzugefügt. Am Rotationsverdampfer wird die Lösung weitgehend von Methanol befreit. Nach weiteren 2 h Rühren bei Raumtemperatur wird Triethylamin (0.4 ml pro Gramm Harz) hinzugefügt und nach weiteren 60 min wird die Lösung über eine kurze Silikasäule filtriert. Das Filtrat wird unter reduziertem Druck zur Trockne eingeeengt und ergibt einen rotbraunen, öligen Rückstand.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / EtOAc = 8 / 1 bis 6 / 1 + 1% NEt<sub>3</sub>

#### **AAV11: Reduktion eines Keton-funktionalisierten Spiro[5.5]ketals mit Polymergebundenem Ammoniumborhydrid**

Das Keton-funktionalisierte Spiro[5.5]ketal (1.0 Äquiv.) wird in einem kleinen Reaktionsgefäß in trockenem Methanol gelöst (ca. 0.25 M). Die Zugabe von Polymergebundenem Ammoniumborhydrid ( $3 \times 1.0 \text{ Äquiv.}$ , Borhydrid auf Amberlite IRA400,  $\sim 2.5 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ , Aldrich: Katalog-Nr. 32,864-2) erfolgt bei Raumtemperatur im Abstand von 90 min dreimal. Nach 4.5 h wird der Umsatz mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1). Die Suspension wird über eine Glasfritte filtriert und das Filtrat unter reduziertem Druck zur Trockne eingeeengt.

**Reinigung und Trennung der beiden Epimere:** HPLC (Säule und Gradient siehe Kapitel 5.1)

**AAV12: Asymmetrische Allylierung nach Nokami et al.<sup>[88]</sup>**

Der destillierte Aldehyd (1.00 Äquiv.) wird zusammen mit (1*R*,2*S*)-1-((*R*)-But-3-en-2-yl)-2-isopropylcyclohexanol (1.10 Äquiv.) in trockenem Dichlormethan (1 M) gelöst. Bei Raumtemperatur erfolgt die Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäure (0.10 Äquiv.). Die Lösung rührt für 24 h bei Raumtemperatur. Festes NaHCO<sub>3</sub> (0.5 Äquiv.) wird hinzugefügt und die Suspension rührt für weitere 60 min bei Raumtemperatur. Schließlich wird diese filtriert und das Filtrat wird unter reduziertem Druck zur Trockne eingeeengt.

### 5.3 Methoden zur Beladungsbestimmung an der Festphase

#### Abspaltung von Intermediaten vom Wang-Harz

Die Abspaltung vom Wang-Linker erfolgt mit 10% TFA in Dichlormethan. Das Harz wird in der Abspatlösung suspendiert und 30 min am Orbitalschüttler durchmischt. Anschließend wird das Harz über eine Glasfritte filtriert und mit Dichlormethan (3×) gewaschen. Das Filtrat wird mit festem NaHCO<sub>3</sub> versetzt und für weitere 60 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach erneuter Filtration wird das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt.

#### Bestimmung der Beladung durch Entschützung immobilisierter, Fmoc-derivatisierter Alkohole (Fmoc-Methode)<sup>[83]</sup>

Eine Suspension von 1.50 mg Polymer-gebundenem, Fmoc-derivatisierten Alkohol in 3.00 ml 20% Piperidin in DMF wird über 15 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend werden zweimal je 1.00 ml der überstehenden Lösung mit weiteren 2.00 ml 20% Piperidin in DMF verdünnt. Im UV-Spektrometer wird in einer 1.00 cm Küvette die Absorption bei  $\lambda = 301$  nm gemessen. Mit einem Extinktionsfaktor von  $\varepsilon = 780$  errechnet sich die Konzentration des Dibenzofulven-Piperidin-Adduktes wie folgt:

$$c_v = \frac{A_1 \cdot 10^3}{\varepsilon \cdot d} = \frac{A_1 \cdot 10^3}{7800}$$

Daraus ergibt sich mit dem Gesamtvolumen von  $V = 9$  ml und der eingewogenen Masse  $m$  des Harzes die Beladung:

$$c_B = \frac{c_v \cdot V}{m} = \frac{A_1 \cdot 10^3 \cdot 9}{7800 \cdot m}$$

#### Bestimmung der Beladung Festphasen-gebundener Aldehyde (DNPH-Methode)<sup>[28, 29]</sup>

Zunächst werden 100 ml Maßlösung aus 100 mg (505  $\mu$ mol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin (DNPH) in THF hergestellt. Bei  $\lambda = 350$  nm wird die Absorption  $A_0$  der zehnfach verdünnten Maßlösung in einer 1 mm Quarz-Küvette gemessen.

Eine Suspension von ca. 20 mg Festphasen-gebundenem Aldehyd mit 10 ml Maßlösung wird mit 5 Tropfen TFA 2 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Wiederum wird ein Teil der

überstehenden Lösung auf das zehnfache verdünnt und die UV-Absorption  $A_1$  bei  $\lambda = 350 \text{ nm}$  in einer 1 mm Küvette gemessen.

Die Beladung errechnet sich mit Hilfe des Lambert-Beerschen Gesetzes wie folgt:

$$c_1 = c_0 \cdot \frac{A_1}{A_0}$$

und damit gilt mit  $V = 1000$ ,  $m = 20.0 \text{ mg}$  und  $c_0 = 504.7 \text{ nmol / ml}$ :

$$c_B = \frac{V \cdot c_0}{m} \cdot \left(1 - \frac{A_1}{A_0}\right) = 2.524 \cdot \left(1 - \frac{A_1}{A_0}\right)$$

## 5.4 Versuche zu Kapitel 3.1

### 6,8-Dimercaptooctansäuremethylester (113):

In einer Mischung aus 5 ml trockenem Methanol und 5 ml trockenem DMF werden 1.00 g ( $\pm$ )-Liponsäure (4.85 mmol, 1.00 Äquiv.) gelöst. Danach erfolgt die Zugabe von 0.83 g Diisopropylcarbodiimid (5.33 mmol, 1.10 Äquiv.) und 720 mg Hydroxybenzotriazol (5.33 mmol, 1.10 Äquiv.). Nach zwei Tagen Rühren bei Raumtemperatur unter Argon werden 5 ml wässriger, ges. Kochsalzlösung und 5 ml Wasser zur Reaktionsmischung gegeben und mit Diethylether ( $3 \times 10$  ml) extrahiert. Anschließend werden die vereinigten, organischen Phasen mit wässriger, ges. Kochsalzlösung gewaschen (20 ml), mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und nach Zugabe von 2 g Silikagel zur Trockne eingeengt.

**Reinigung:** Filtration über eine kurze Silikasäule: Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1

**Ausbeute:** 914 mg gelbes Öl (4.18 mmol, 86%).

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.33-3.41 (m, 1H, CHS), 2.88-3.02 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 2.26 (ddt,  $^2J = 12.5$  Hz,  $^3J = 5.8$  Hz,  $^3J = 6.3$  Hz, 1H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CHS}$ ), 2.13 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1.71 (ddt,  $^2J = 13.2$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CHS}$ ), 1.41-1.56 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1.19-1.35 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ );  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 173.7 (s, C=O), 56.1 (d, CHS), 51.4 (q,  $\text{CH}_3$ ), 40.0 (t,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CHS}$ ), 38.3 (t,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 34.4 (t), 33.6 (t,  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 28.6 (t), 24.5 (t);  **$R_f$**  = 0.29 (Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1); **GC-MS(EI)**:  $t_R$  = 4.32 min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 220 (62)  $[\text{M}]^+$ , 187 (18), 161 (8)  $[\text{M}-\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$ , 155 (43)  $[\text{M}-\text{HS}-\text{S}]^+$ , 123 (100), 113 (20), 105 (20), 95 (58), 81 (83), 59 (32)  $[\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$ ; **CHN-Analyse**: ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}_2$ : C = 49.06%, H = 7.32%, gem.: C = 49.1%, H = 7.3%.

Zu einer Lösung von 4.72 g des Liponsäuremethylesters (21.4 mmol, 1.00 Äquiv.) in 60 ml trockenem THF werden 100 ml trockenes Methanol hinzugefügt. Über einen Zeitraum von 30 min erfolgt bei Raumtemperatur die Zugabe von 809 mg  $\text{NaBH}_4$  (21.4 mmol, 1.00 Äquiv.). Sollte eine GC-MS-Kontrolle nach 2 h Rühren noch Startmaterial zeigen, werden weitere 405 mg (10.7 mmol, 0.5 Äquiv.) zugegeben und erneut 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wird die Reaktion durch vorsichtiges Zutropfen von Wasser gestoppt und die Lösung wird mit 1 N Salzsäure neutralisiert. Die wässrige Phase wird von der organischen getrennt und mit EtOAc ( $3 \times 50$  ml) extrahiert. Anschließend werden die vereinigten,

organischen Phasen mit wässriger, ges. Kochsalzlösung gewaschen (100 ml), mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und zur Trockne eingengt.

**Reinigung:** Das Produkt wurde in hoher Reinheit erhalten und als solches weiter verwendet.

**Ausbeute:** 914 mg gelbes Öl (4.18 mmol, 86%).

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.66 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.86-2.96 (m, 1H,  $\text{CHSH}$ ), 2.60-2.77 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ ), 2.32 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{SH}$ ), 1.37-1.94 (m, 8H,  $4 \times \text{CH}_2$ ), 1.35 (t,  $^3J = 8.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{SH}$ ), 1.30 (d,  $^3J = 7.8$  Hz,  $\text{CHSH}$ );  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 173.8 (s,  $\text{C=O}$ ), 51.4 (d,  $\text{CHSH}$ ), 42.6 ( $\text{CH}_2\text{SH}$ ), 39.2 (q,  $\text{CH}_3$ ), 38.6 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ ), 33.7 (t,  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ), 26.4 (t), 24.5 (t), 22.2 (t);  $R_f = 0.29$  (Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1); **GC-MS(ED)**:  $t_R = 4.10$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 222 (100)  $[\text{M}]^+$ , 191 (21), 188 (5)  $[\text{M}-\text{H}_2\text{S}]^+$ , 157 (36)  $[\text{M}-2\text{HS}]^+$ , 156 (23)  $[\text{M}-\text{HS}-\text{H}_2\text{S}]^+$ , 155 (8)  $[\text{M}-2\text{H}_2\text{S}]^+$ , 129 (26), 113 (37), 101 (30), 95 (47), 59 (48)  $[\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$ ; **CHN-Analyse**: ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}_2$ : C = 48.61%, H = 8.16%, gem.: C = 48.9%, H = 8.4%.

#### **5-(1,3-Dithian-4-yl)pentansäuremethylester (114):**

Gemäß **AAV1** wird eine Lösung von 445 mg 6,8-Dimercaptooctansäuremethylester (**113**) (2.00 mmol) und 194  $\mu\text{l}$  Dimethoxymethan (**118**) (2.20 mmol) in 4.0 ml trockenem Chloroform umgesetzt.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1

**Ausbeute:** 324 mg farblose Flüssigkeit (1.38 mmol, 69%)

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.96-4.04 (m, 1H,  $\text{SCH}_2\text{S}$ ), 3.61 (s, 3H, Me), 3.52 (dd,  $^2J = 14.1$  Hz,  $^3J = 4.0$  Hz, 1H,  $\text{SCH}_2\text{S}$ ), 2.71-2.84 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $\text{CHS}$ ), 2.24-2.32 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 1.30-2.16 (m, 8H,  $4 \times \text{CH}_2$ );  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 173.7 (s,  $\text{C=O}$ ), 51.3 (d,  $\text{CHS}$ ), 43.2 (q,  $\text{CH}_3$ ), 35.7 (t), 33.7 (t), 33.6 (t,  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 32.0 (t,  $\text{SCH}_2\text{S}$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 25.5 (t), 24.5 (t);  $R_f = 0.18$  (Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1); **GC-MS(ED)**:  $t_R = 4.20$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 234 (100)  $[\text{M}]^+$ , 219 (13)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 201 (26)  $[\text{M}-\text{HS}]^+$ , 169 (27), 119 (15), 95 (11), 59 (12)  $[\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$ ; **CHN-Analyse**: ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}_2$ : C = 51.24%, H = 7.74%, gem.: C = 51.1%, H = 7.8%.

**5-(2-Phenylethyl-1,3-dithian-4-yl)pentan-1-ol (115):**

Gemäß **AAV1** wird eine Lösung von 3.34 g 6,8-Dimercaptooctansäuremethylester (**113**) (15.0 mmol) und 2.00 ml frisch destillierter Phenylpropionaldehyd (**119**) (15.0 mmol) in 30.0 ml trockenem Chloroform zum Dithian umgesetzt.

**Reinigung:** Das Produkt wurde in hoher Reinheit erhalten und als solches weiter verwendet.

**Ausbeute:** 5.08 g farblose Flüssigkeit (15.0 mmol, quant.)

Gemäß **AAV2** werden 5.00 g 5-(2-Phenylethyl-1,3-dithian-4-yl)pentansäuremethylester (14.8 mmol) zum Alkohol **115** reduziert.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / EtOAc = 4 / 1

**Ausbeute:** 3.85 g farbloses Öl (12.4 mmol, 84%)

$dr = 80:20$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.15-7.39 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 4.04 (t,  $^3J = 6.9$  Hz, 1H, SCHS), 3.81 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 0.2H, SCHS), 3.60 (t,  $^3J = 6.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.76-2.89 (m, 5H,  $\text{SCHCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.02-2.15 (m, 4H), 1.30-1.61 (m, 9H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 140.8 (s,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.4 (d,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.3 (d,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 126.0 (d,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 62.5 (t,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 47.9 (d, SCHS), 44.8 (d,  $\text{SCHCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 36.6 (t), 36.2 (t), 33.4 (t), 32.4 (t), 31.1 (t), 30.0 (t), 25.9 (t), 25.6 (t);  $R_f = 0.12$  (Cyclohexan / EtOAc = 4 / 1); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 6.31$  min; m / z (rel. Int. [%]): 310 (80)  $[\text{M}]^+$ , 277 (4), 205 (100), 117 (58), 91 (79).

**1-Phenylloctan-4-on (120):**

3-Phenylpropylbromid (3.0 ml, 19.7 mmol, 1.25 Äquiv.) und 480 mg Magnesiumspähne (19.7 mmol, 1.25 Äquiv.) werden unter Iod-Aktivierung in 15 ml Diethylether zum Grignard umgesetzt.<sup>[137]</sup> Der Grignard wird langsam über einen Tropftrichter zu einer eiskalten Lösung von 1.7 ml Valeraldehyd (15.8 mmol, 1.00 Äquiv.) in 5 ml Diethylether zugetropft. Nach 90 min Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit wässriger, ges. Ammoniumchloridlösung und Wasser (jeweils 20 ml) hydrolysiert und die Phasen werden getrennt. Die wässriger Phase wird mit Diethylether extrahiert ( $3 \times 10$  ml). Anschließend werden die vereinigten, organischen Phasen mit wässriger, ges. Kochsalzlösung gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und zur Trockne eingeengt.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / EtOAc = 6 / 1

**Ausbeute:** 2.61 g farblose Flüssigkeit (12.6 mmol, 80%)

Der farblose Alkohol (2.11 g, 10.2 mmol, 1.00 Äquiv.) wird in 20 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Pyridiniumchlorochromat (50%ig auf Silikagel, 6.61 g, 15.3 mmol, 1.50 Äquiv.) wird unter Eiskühlung zugegeben und die Suspension wird für weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über eine kurze, breite Silikasäule (Dichlormethan) filtriert. Das klare Filtrat wird zur Trockne eingengt.

**Reinigung:** Das Produkt wurde in hoher Reinheit erhalten und als solches weiter verwendet.

**Ausbeute:** 2.08 g farblose Flüssigkeit (10.2 mmol, quant.)

$^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.16-7.31 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{\text{arH}}$ ), 2.58 (t,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 2.36 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 2.32 (t,  $^3J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 1.87 (quint,  $^3J = 7.6$  Hz, 2H), 1.50 (quint,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H), 1.26-1.35 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.86 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 212.5 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ), 143.1 (s,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.8 (d,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.4 (d,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.4 (d,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 44.0 (t,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 43.3 (t,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 36.6 (t,  $\text{PhCH}_2$ ), 27.4 (t), 26.7 (t), 23.8 (t), 15.3 (q,  $\text{CH}_3$ );  $R_f = 0.63$  (Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1), **GC-MS(EI)**:  $t_R = 3.34$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 204 (40)  $[\text{M}]^+$ , 189 (1)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 162 (18), 147 (24), 129 (15), 104 (100), 91 (88)  $[\text{Ph}]^+$ , 85 (24), 58 (54).

### **5-(2-Butyl-2-(3-phenylpropyl)-1,3-dithian-4-yl)pentan-1-ol (116):**

Gemäß **AAV1** wird eine Lösung von 1.00 g 6,8-Dimercaptooctansäuremethylester (**113**) (4.50 mmol) und 1.01 g 1-Phenyloctan-4-on (**120**) (4.95 mmol) in 11.0 ml trockenem Chloroform zum Dithian umgesetzt.

**Reinigung:** Das Produkt wurde in hoher Reinheit erhalten und als solches weiter verwendet.

**Ausbeute:** 1.83 g farblose Flüssigkeit (4.50 mmol, quant.)

Gemäß **AAV2** werden 1.83 g 5-(2-Butyl-2-(3-phenylpropyl)-1,3-dithian-4-yl)pentansäuremethylester (4.50 mmol) zum Alkohol **116** reduziert.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1

**Ausbeute:** 1.64 g farbloses Öl (4.31 mmol, 96%)

$dr = 50:50$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.15-7.35 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{\text{arH}}$ ), 3.55-3.65 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.76-2.89 (m, 5H,  $\text{SCHCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.02-2.15 (m, 4H), 1.30-1.75 (m, 17H), 0.96 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 140.8 (s,

$C_{ar}$ ), 128.4 (d,  $C_{ar}$ ), 128.3 (d,  $C_{ar}$ ), 126.0 (d,  $C_{ar}$ ), 62.5 (t,  $CH_2OH$ ), 47.9 (d, SCHS), 44.8 (d, SCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 36.6 (t), 36.2 (t), 33.4 (t), 32.4 (t), 31.4 (t), 31.1 (t), 30.9 (t), 30.0 (t), 25.9 (t), 25.7 (t), 25.6 (t), 20.3 (t), 9.5 (q, CH<sub>3</sub>);  $R_f = 0.12$  (Cyclohexan / EtOAc = 4 / 1); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.55$  min; m / z (rel. Int. [%]): 380 (40)  $[M]^+$ , 323 (87), 261 (80), 220 (46), 129 (26), 104 (100).

### 5-(2-Butyl-2-ethyl-1,3-dithian-4-yl)pentan-1-ol (117):

Gemäß **AAV1** wird eine Lösung von 445 mg 6,8-Dimercaptooctansäuremethylester (**113**) (2.00 mmol) und 305  $\mu$ l 3-Heptanon (**121**) (2.20 mmol) in 4.0 ml trockenem Chloroform zum Dithian umgesetzt.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / Diethylether = 95 / 5

**Ausbeute:** 548 mg farblose Flüssigkeit (1.72 mmol, 86%)

$dr = 50:50$ ; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 3.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.64-2.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>S), 2.42-2.50 (m, 1H, CHS), 2.08 (t, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.72-1.94 (m, 3H), 1.55 (q, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, 1H), 1.05-1.49 (m, 13H), 0.80 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1.5H), 0.66-0.72 (m, 4.5H); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 173.9 (C=O), 173.9 (C=O), 39.1 (SCS), 39.0 (SCS), 38.4 (CHS), 36.9 (CHS), 35.6, 33.8, 33.2, 33.1, 32.1, 30.4, 27.1, 26.5, 25.6, 25.3, 24.7, 24.6, 23.0, 22.7, 14.0 (CH<sub>3</sub>), 13.8 (CH<sub>3</sub>), 9.5 (CH<sub>3</sub>), 8.0 (CH<sub>3</sub>);  $R_f = 0.32$  (Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 4.99$  und 5.04 min; m / z (rel. Int. [%]): 318 (63)  $[M]^+$ , 289 (99), 261 (100), 86 (10), 59 (14)  $[CO_2CH_3]^+$ ; **CHN-Analyse:** ber. für C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: C = 60.33%, H = 9.49%, gem.: C = 60.5%, H = 9.4%.

Gemäß **AAV2** werden 2.80 g 5-(2-Butyl-2-ethyl-1,3-dithian-4-yl)pentansäuremethylester (8.80 mmol) zum Alkohol **117** reduziert.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / EtOAc = 4 / 1

**Ausbeute:** 2.49 g farblose Flüssigkeit (8.56 mmol, 97%)

$dr = 50:50$ ; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 3.56 (t, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.83-2.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>S), 2.60-2.67 (m, 1H, CHS), 1.89-2.09 (m, 3H), 1.68-1.75 (m, 2H), 1.20-1.54 (m, 14H), 0.96 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.82-0.90 (m, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 63.1 (d), 39.7 (d), 38.8 (t), 37.3 (t), 36.4 (t), 33.7 (t), 33.7 (t), 32.9 (t), 32.6 (t), 30.9 (t), 27.6 (t), 27.1 (t), 26.4 (t), 26.0 (t), 26.0 (t), 25.8 (t), 23.5 (t), 23.1 (t), 15.6 (q), 14.3 (q), 10.0 (q);  $R_f = 0.20$  (Cyclohexan / EtOAc = 4 / 1), **GC-MS(EI)**:  $t_R = 4.94$

und 4.96 min; m/z (rel. Int. [%]): 290 (55), 261 (100), 233 (97), 131 (15), 101 (22), 88 (64), 73 (19), 67 (23), 59 (11); **CHN-Analyse:** ber. für C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>OS<sub>2</sub>: C = 62.01%, H = 10.41%, gem.: C = 62.01%, H = 10.7%.

### **Verankerung des Dithian-Linkers 116 an Tritylchloridharz 122**

Zu einer Suspension von 283 mg Tritylchloridharz **122** (1.47 mmol·g<sup>-1</sup>, 416 μmol, 1.00 Äquiv.) in 3.0 ml trockenem Dichlormethan werden bei Raumtemperatur nacheinander 50.8 mg DMAP (416 μmol, 1.00 Äquiv.), 791 mg 5-(2-Butyl-2-(3-phenylpropyl)-1,3-dithian-4-yl)pentan-1-ol (**116**) (2.08 mmol, 5.00 Äquiv.) und 269 mg Diisopropylethylamin (2.08 mmol, 5.00 Äquiv.) gegeben. Nach 19 h Schütteln wird die Suspension über eine Glasfritte filtriert. Das Trityl-Harz **123** wird mit Dichlormethan (3×), THF (3×), Dichlormethan (3×) und Methanol (3×) gewaschen sowie im Luftstrom und über Nacht am Hochvakuum getrocknet.

### **Abspaltung des Dithian-Linkers 116 von Trityl-Harz 123**

Das beladene Trityl-Harz **123** (78 mg, theoretische Beladung: 70 μmol) wird in einer 1%igen TFA-Lösung in Dichlormethan suspendiert und für 45 min am Orbitalschüttler durchmischt. Anschließend wird das Harz über eine Glasfritte filtriert und mit Dichlormethan gewaschen (3×). Das Filtrat wird mit festem NaHCO<sub>3</sub> versetzt und für weitere 60 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach erneuter Filtration wird das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt.

**Reinigung:** Das Produkt wurde in hoher Reinheit erhalten und nicht weiter aufgereinigt.

**Ausbeute:** 27 mg farbloses Öl (71 μmol, quant.), identisch mit 5-(2-Butyl-2-(3-phenylpropyl)-1,3-dithian-4-yl)pentan-1-ol (**116**)

### **Abspaltung des Ketons 120 von dem am Trityl-Harz gebundenen Dithian-Linker 123**

Gemäß **AAV3** werden 220 mg des Dithian-funktionalisierten Harzes **123** mit 275 mg Quecksilber(II)perchlorat (690 μmol) umgesetzt.

**Reinigung:** Das Produkt wurde in hoher Reinheit erhalten und nicht weiter aufgereinigt.

**Ausbeute:** 46 mg farblose Flüssigkeit (230 μmol, quant.), identisch mit 1-Phenyloctan-4-on (**120**)

**An Merrifield-Harz immobilisierter Dithian-Linker 125**

Gemäß **AAV4** werden 1.50 g Merrifield-Harz ( $1.10 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ , 1.65 mmol) mit 3.14 g 5-(2-Butyl-2-(3-phenylpropyl)-1,3-dithian-4-yl)pentan-1-ol (**116**) umgesetzt.

Gemäß **AAV3** werden 628 mg des beladenen Harzes **125** (theoretische Beladung 550  $\mu\text{mol}$ ) mit 599 mg Quecksilber(II)perchlorat (1.50 mmol) umgesetzt.

**Reinigung:** Das Produkt wurde in hoher Reinheit erhalten und nicht weiter aufgereinigt.

**Ausbeute:** 92 mg farblose Flüssigkeit (450  $\mu\text{mol}$ , 82%), identisch mit 1-Phenyloctan-4-on (**120**)

**An Merrifield-Harz immobilisierter Dithian-Linker 126**

Gemäß **AAV4** werden 1.50 g Merrifield-Harz ( $1.10 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ , 1.65 mmol) mit 2.56 g 5-(2-Phenylethyl-1,3-dithian-4-yl)pentan-1-ol (**115**) umgesetzt.

Gemäß **AAV3** werden 595 mg des beladenen Harzes **126** (theoretische Beladung 500  $\mu\text{mol}$ ) mit 599 mg Quecksilber(II)perchlorat (1.50 mmol) umgesetzt.

**Reinigung:** Das Produkt wurde in hoher Reinheit erhalten und nicht weiter aufgereinigt.

**Ausbeute:** 65 mg farblose Flüssigkeit (360  $\mu\text{mol}$ , 72%), identisch mit dem Dimethylacetal des Phenylpropionaldehyds **127**

**6-Methyl-1-phenylheptan-3-on (129):**

Nach den Alkylierungsversuchen an Harz **126** erfolgte die oxidative Spaltung des Dithian-Linkers gemäß **AAV3**. Dabei konnte als gewünschtes Produkt das Keton **129** isoliert werden.

**$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.16-7.31 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 2.56 (t,  $^3J = 7.6 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 2.35 (t,  $^3J = 7.3 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 2.33 (t,  $^3J = 7.3 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 1.80-1.86 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.50 (q,  $^3J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H), 1.05 (d,  $^3J = 7.4 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.01 (d,  $^3J = 7.4 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ );  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 210.8 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ), 139.5 (s,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.7 (d,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.8 (d,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 126.0 (d,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 41.0 (t,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 39.8 (t,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ ), 33.5 (t), 32.3 (t), 27.7 (d,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 22.8 (q,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 22.7 (q,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ );  **$R_f$**  = 0.35 (Cyclohexan / Diethylether = 99 / 1); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 3.19 \text{ min}$ ;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 204 (13)  $[\text{M}]^+$ , 186 (1)  $[\text{M}-\text{Me}]^+$ , 148 (50), 130 (54), 105 (72), 91 (100), 81 (19).

**4-(Pent-4-enyl)-2-phenethyl-1,3-dithian (130):**

*dr* = 80:20; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.17-7.32 (m, 5H, 5  $\times$  C<sub>ar</sub>H), 5.75-5.84 (m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.95-5.05 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.05 (t, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, 0.8H, SCHS), 3.81 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.3 Hz, 0.2H, SCHS), 2.78-2.90 (m, 4H); 2.02-2.20 (m, 5H), 1.46-1.66 (m, 6H); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 141.1 (s, C<sub>ar</sub>), 138.4 (d, CH=CH<sub>2</sub>), 128.7 (d, C<sub>ar</sub>), 128.6 (d, C<sub>ar</sub>), 126.2 (d, C<sub>ar</sub>), 115.0 (t, CH=CH<sub>2</sub>), 48.2 (d, SCHS), 45.0 (d, SCHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 33.5 (t), 33.0 (t), 32.7 (t), 32.3 (t), 31.6 (t), 27.7 (t), 26.4 (t); **R<sub>f</sub>** = 0.37 (Cyclohexan / Diethylether = 98 / 2); **GC-MS(EI)**: *t<sub>R</sub>* = 5.26 min; *m/z* (rel. Int. [%]): 292 (39) [M]<sup>+</sup>, 259 (10), 201 (29), 187 (69), 175 (43), 117 (70), 91 (100).

## 5.5 Versuche zu Kapitel 3.2

### 5.5.1 Festphasensynthese

#### Wang-Harz aktiviert als Trichloracetimidat **347**<sup>[79]</sup>

Zu einer Suspension von 1.00 g Wang-Harz **143** ( $1.1 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ , 1.10 mmol) in 10 ml trockenem Dichlormethan werden 2.1 ml Trichloracetonitril (22.8 mmol, 19.0 Äquiv.) hinzugefügt. Die Mischung wird für 5 min bei 0 °C gerührt und über eine Dauer von 5 min werden 0.13 ml DBU (0.88 mmol, 0.80 Äquiv.) zugetropft. Während der Zugabe ändert sich die Farbe der Suspension von farblos nach dunkelbraun. Nach 40 min im Eisbad wird das Trichloracetimidatharz **347** (TCA-Harz) über eine Glasfritte filtriert und nacheinander mit Dichlormethan (3×), DMSO (3×), THF (3×), Dichlormethan (3×) und Methanol (3×) gewaschen. Das Harz trocknete im Luftstrom über eine 1 h und anschließend im Hochvakuum über Nacht.

Die Aktivierung des Wang-Harzes wird als quantitativ angenommen.

**FT-IR:** C=N:  $\tilde{\nu} = 1665 \text{ cm}^{-1}$ , N-H:  $\tilde{\nu} = 3339 \text{ cm}^{-1}$ , keine Bande bei  $\tilde{\nu} = 3500 \text{ cm}^{-1}$  (O-H).

#### Der Polymer-gebundene $\beta$ -Hydroxyaldehyd **146**

Das TCA-Harz (800 mg, 0.88 mmol) wird gemäß **AAV5** mit 257  $\mu\text{l}$   $\text{BF}_3$ \*Diethylether (0.29 mmol) und 189  $\mu\text{l}$  3-Buten-1-ol (**144**) (2.20 mmol) zum Olefin-funktionalisierten Harz **145** umgesetzt. Die für das TCA-Harz charakteristischen Banden sind verschwunden ( $\tilde{\nu} = 3339 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1665 \text{ cm}^{-1}$ ).

**Beladung** (gravimetrisch nach TFA-Abspaltung):  $1.00 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ , 0.80 mmol, 91%

Gemäß **AAV6** erfolgt die Ozonolyse des Harzes **145**. Zur reduktiven Aufarbeitung des Ozonids werden 1.15 g Triphenylphosphin (4.00 mmol) benötigt. Man erhält das gelbe Aldehydharz **146**.

**FT-IR:** C=O:  $\tilde{\nu} = 1721 \text{ cm}^{-1}$ , keine Bande zwischen  $\tilde{\nu} = 3300\text{-}3500 \text{ cm}^{-1}$  für anhängendes Wasser

**Beladung** (DNPH-Methode):  $0.75 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ , 0.60 mmol, 75%

Alternativ wird das TCA-Harz (800 mg, 0.88 mmol) gemäß **AAV5** mit 257  $\mu\text{l}$   $\text{BF}_3$ \*Diethylether (0.29 mmol) und 260 mg 3-Hydroxypropansäureethylester (**147**) (2.20 mmol) zum Ester-funktionalisierten Harz **148** umgesetzt. Die für das TCA-Harz charakteristischen Banden sind verschwunden ( $\tilde{\nu} = 3339 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1665 \text{ cm}^{-1}$ ).

**FT-IR:** C=O:  $\tilde{\nu} = 1735 \text{ cm}^{-1}$

**Beladung** (gravimetrisch nach TFA-Abspaltung):  $1.00 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ , 0.80 mmol, 91%

Der Polymer-gebundene Ester **148** wird gemäß **AAV7** mit 4.0 ml einer 1 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol (4.0 mmol) zum Alkohol reduziert und anschließend gemäß **AAV8** mit 1.12 g IBX zum Festphasen-gebundenen  $\beta$ -Hydroxyaldehyd **146** umgesetzt.

**FT-IR:** C=O:  $\tilde{\nu} = 1721 \text{ cm}^{-1}$ , keine Bande zwischen  $\tilde{\nu} = 3300\text{-}3500 \text{ cm}^{-1}$  für anhängendes Wasser

**Beladung** (DNPH-Methode):  $0.70 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ , 0.56 mmol, 70% über 2 Stufen

### Das Festphasen-gebundene Alkinon **150**

Gemäß **AAV9** werden der Festphasen-gebundene  $\beta$ -Hydroxyaldehyd **146** (0.56 mmol), 833 mg *t*-Butyl(hex-5-ynyloxy)dimethylsilan (**133**) (3.92 mmol) und 3.9 ml einer 1 M Lösung von Ethylmagnesiumbromid in THF (3.90 mmol) zum Propargylalkohol-funktionalisierten Harz umgesetzt

**FT-IR:** C $\equiv$ C:  $\tilde{\nu} = 2230 \text{ cm}^{-1}$ , O-H:  $\tilde{\nu} = 3432 \text{ cm}^{-1}$ , keine C=O-Bande bei  $\tilde{\nu} = 1721 \text{ cm}^{-1}$

Gemäß **AAV8** wird der am Wang-Harz immobilisierte Propargylalkohol (0.56 mmol) mit 784 mg IBX (2.80 mmol) zum Polymer-gebundenen Alkinon **150** umgesetzt.

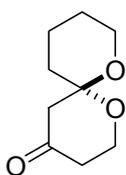
**FT-IR:** C $\equiv$ C:  $\tilde{\nu} = 2209 \text{ cm}^{-1}$ , keine O-H-Bande bei  $\tilde{\nu} = 3500 \text{ cm}^{-1}$

### ( $\pm$ )-(6*RS*)-1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan-4-on (**131**)

Das Alkinon-funktionalisierte Harz **150** wird gemäß **AAV10** mit 8 ml einer 2%igen Lösung von Methansulfonsäure in Dichlormethan behandelt. Es erfolgt die Zyklisierung zum Spiro[5.5]ketal **150**.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / EtOAc = 8 / 1 bis 6 / 1 + 1%  $\text{NEt}_3$

**Ausbeute:** 20.0 mg (0.118 mmol, 13%)



$R_f = 0.32$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 91%; Racemat;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 3.99 (ddd,  $^3J = 11.0$  Hz,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^3J = 1.3$  Hz, 1H), 3.90 (ddd,  $^3J = 11.9$  Hz,  $^3J = 11.2$  Hz,  $^3J = 2.9$  Hz, 1H), 3.59 (dd,  $^3J = 9.8$  Hz,  $^3J = 2.8$  Hz, 2H), 2.54 (ddd,  $^3J = 14.6$  Hz,  $^3J = 12.1$  Hz,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H), 2.39 (s, 2H), 2.23-2.30 (m, 1H), 1.75-1.89 (m, 2H), 1.40-1.61 (m, 4H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 205.7 (s), 99.5 (s), 61.0 (t), 59.1 (t), 52.7 (t), 41.1 (t), 34.9 (t), 24.4 (t), 18.6 (t); **GC-MS(EI):**  $t_R = \text{min}$ ;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 170 (40) [ $\text{M}^+$ ], 140 (50), 125 (28), 115 (79), 98 (75), 87 (47), 70 (85), 55 (100); **HR-MS(EI):** ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$  170.0943, gem. 170.0932 [ $\text{M}$ ] $^+$ .

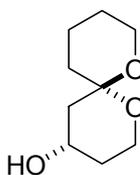
**(±)-(4*RS*,6*RS*)-1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol (158)**

Gemäß **AAV11** werden 41.1 mg (±)-(6*RS*)-1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan-4-on (**131**) (0.059 mmol) in 0.25 ml trockenem Methanol gelöst und mit  $3 \times 24$  mg Polymer-gebundenem Ammoniumborhydrid (0.18 mmol) zum Alkohol reduziert.

Der Alkohol wird erneut in 0.25 ml Methanol gelöst und für 30 min mit 60 mg Dowex 50 X8 ( $\text{H}^+$ -Form) bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration wird das Filtrat unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / EtOAc = 4 / 1 + 1%  $\text{NEt}_3$

**Ausbeute:** 8.9 mg (0.052 mmol, 88%)



$R_f = 0.42$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 96%;  $dr = 88 / 7$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.05 (tt,  $^3J = 11.1$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, 1H), 3.69 (ddd,  $^3J = 11.4$  Hz,  $^3J = 5.4$  Hz,  $^3J = 1.8$  Hz, 1H), 3.49-3.66 (m, 3H), 1.98 (ddd,  $^3J = 12.6$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^3J = 2.0$  Hz, 1H), 1.79 (dt,  $^3J = 13.5$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 1H), 1.73-1.90 (2H), 1.41-1.65 (m, 6H), 1.26 (dd,  $^3J = 12.6$  Hz,  $^3J = 11.3$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 97.4 (s), 64.5 (d), 60.5 (t), 58.9 (t), 45.3 (t), 35.6 (t), 35.1 (t), 25.2 (t), 18.6 (t); **GC-MS(EI):**  $t_R = 4.68$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 172 (2) [ $\text{M}^+$ ], 154 (14) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 144 (4), 127 (40), 117 (100), 101 (92), 83 (22), 71 (29), 55 (46); **HR-MS(EI):** ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$  172.1099, gem. 172.1107 [ $\text{M}$ ] $^+$ .

**Repräsentative Synthese eines Spiroketal über die DIHMA-Route:****(2*R*,6*R*,9*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-9-methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on (354) (Kapitel 4)**

TCA-Harz **350** (800 mg, 0.88 mmol) wird gemäß **AAV5** mit 257  $\mu\text{l}$   $\text{BF}_3$ \*Diethylether (0.29 mmol) und 423 mg (*R*)-1-(Benzyloxy)pent-4-en-2-ol (**175**) (2.20 mmol) zum Olefin-funktionalisierten Harz **351** umgesetzt. Die für das TCA-Harz charakteristischen Banden sind verschwunden ( $\tilde{\nu} = 3339 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1665 \text{ cm}^{-1}$ ).

**Beladung** (gravimetrisch nach TFA-Abspaltung):  $1.00 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ , 0.80 mmol, 91%

Gemäß **AAV6** erfolgt die Ozonolyse des Harzes **351**. Zur reduktiven Aufarbeitung des Ozonids werden 1.15 g Triphenylphosphin (4.00 mmol) benötigt. Es wird das gelbe Aldehydharz **352** erhalten.

**FT-IR:** C=O:  $\tilde{\nu} = 1721 \text{ cm}^{-1}$ , keine Bande zwischen  $\tilde{\nu} = 3300\text{-}3500 \text{ cm}^{-1}$  für anhängendes Wasser

**Beladung** (DNPH-Methode):  $0.70 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ , 0.56 mmol, 70%

Gemäß **AAV9** werden der Festphasen-gebundene  $\beta$ -Hydroxyaldehyd **352** (0.56 mmol), 832 mg 2-((*R*)-2-Methoxyhex-5-ynyloxy)-tetrahydro-2H-pyran (**180**) (3.92 mmol) und 3.9 ml einer 1 M Lösung von Ethylmagnesiumbromid in THF (3.90 mmol) zum Propargylalkohol-funktionalisierten Harz umgesetzt

**FT-IR:** C $\equiv$ C:  $\tilde{\nu} = 2230 \text{ cm}^{-1}$ , O-H:  $\tilde{\nu} = 3432 \text{ cm}^{-1}$ , keine C=O-Bande bei  $\tilde{\nu} = 1721 \text{ cm}^{-1}$

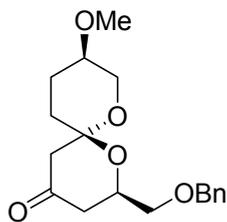
Gemäß **AAV8** wird der am Wang-Harz immobilisierte Propargylalkohol (0.56 mmol) mit 784 mg IBX (2.80 mmol) zum Polymer-gebundenen Alkinon **353** umgesetzt.

**FT-IR:** C $\equiv$ C:  $\tilde{\nu} = 2209 \text{ cm}^{-1}$ , keine O-H-Bande bei  $\tilde{\nu} = 3500 \text{ cm}^{-1}$

Das Alkinon-funktionalisierte Harz **353** wird gemäß **AAV10** mit 8 ml einer 2%igen Lösung von Methansulfonsäure in Dichlormethan behandelt. Es erfolgt die Zyklisierung zum Spiro[5.5]ketal **354**.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / EtOAc = 8 / 1 bis 6 / 1 + 1%  $\text{NEt}_3$

**Ausbeute:** 82.2 mg (0.257 mmol, 29%)



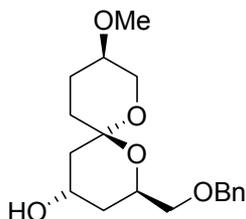
$R_f = 0.36$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 98%;  $[\alpha]_D^{20} = -38.2^\circ$  (c = 2.85,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.23-7.34 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 4.61 (d,  $^2J = 12.3$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.56 (d,  $^2J = 12.3$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.01-4.08 (m, 1H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.61 (dd,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 3.8$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, 1H), 3.33 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.24-3.33 (m, 2H), 2.46 (dd,  $^3J = 14.3$  Hz,  $^3J = 11.5$  Hz, 1H), 2.29-2.44 (m, 2H), 1.60-2.02 (m, 4H), 1.56 (ddd,  $^3J = 13.6$  Hz,  $^3J = 13.6$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 205.5 (s), 138.1 (s), 127.8 (d), 127.7 (d), 127.7 (d), 98.6 (s), 73.8 (d), 73.6 (t), 71.9 (t), 68.8 (d), 62.9 (t), 56.5 (q), 50.8 (t), 43.1 (t), 33.9 (t), 25.1 (t); **GC-MS(EI):**  $t_R = 7.63$  min; m / z (rel. Int. [%]): 320 (4) [ $\text{M}^+$ ], 199 (27), 169 (4), 129 (20), 111 (13), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ], 71 (17), 58 (11); **HR-MS(EI):** ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5$  320.1624, gem. 320.1619 [ $\text{M}^+$ ].

### Eine representative Reduktion eines über die DIHMA-Route erhaltenen, Ketonfunktionalisierten Spiroketal:

Gemäß **AAV11** werden 41.1 mg (*2R,6R,9R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-9-methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on (**354**) (0.128 mmol) in 0.5 ml trockenem Methanol gelöst und mit  $3 \times 51$  mg Polymer-gebundenem Ammoniumborhydrid (0.38 mmol) zu den epimeren Alkoholen **355** und **356** reduziert.

**Trennung der beiden Epimere:** HPLC (Säule und Gradient siehe Kapitel 5.1)

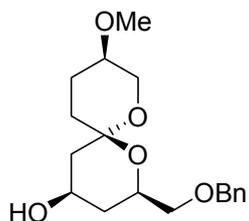
### (*2R,4S,6R,9R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-9-methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol (**356**)



**Ausbeute:** 16.2 mg (0.050 mmol, 39%);  $R_f = 0.44$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 94%;  $[\alpha]_D^{20} = -22.8^\circ$  (c = 1.73,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.22-7.35 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 4.58 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.05-4.13 (m, 2H), 3.75 (ddd,  $^3J = 10.2$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^3J = 2.2$  Hz, 1H), 3.53 (d,  $^3J = 1.8$  Hz, 1H), 3.52 (d,  $^3J = 2.8$  Hz, 1H), 3.35 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.23-3.33 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 1H), 1.71-1.83 (m, 4H), 1.67 (d,  $^3J = 3.5$  Hz, 1H), 1.62 (dd,  $^3J = 10.7$  Hz,  $^3J = 3.1$  Hz, 1H), 1.50-1.59 (m, 2H); **GC-MS(EI):**  $t_R = 7.52$  min; m / z (rel. Int. [%]): 322 (1) [ $\text{M}^+$ ], 304 (2)

[M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 216 (10), 201 (15), 183 (24), 157 (27), 129 (24), 107 (26), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>]; **HR-MS(FAB: 3-NBA)**: ber. für C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> 322.1780, gem. 323.1875 [M+H]<sup>+</sup>.

**(2R,4R,6R,9R)-2-((Benzyloxy)methyl)-9-methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol (355)**



**Ausbeute:** 15.1 mg (0.047 mmol, 37%); **R<sub>f</sub>** = 0.53 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 98%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.23-7.36 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.57 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.08 (sept, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 1H), 3.74-3.82 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.53 (dd, <sup>3</sup>J = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J = 5.3 Hz, 1H), 3.49 (dd, <sup>3</sup>J = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 1H), 3.22-3.37 (m, 2H), 3.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.87-2.01 (m, 3H), 1.69-1.86 (m, 2H), 1.53-1.60 (m, 2H), 1.28 (quint, <sup>3</sup>J = 12.0 Hz, 2H); **GC-MS(EI)**: t<sub>R</sub> = 7.61 min; m / z (rel. Int. [%]): 322 (1) [M<sup>+</sup>], 304 (2) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 216 (41), 201 (19), 183 (61), 157 (50), 129 (34), 107 (30), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>]; **HR-MS(FAB: 3-NBA)**: ber. für C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> 322.1780, gem. 323.1885 [M+H]<sup>+</sup>.

## 5.5.2 Synthese der Bausteine

### (1R,2S)-1-((R)-But-3-en-2-yl)-2-isopropylcyclohexanol<sup>[88]</sup>

Eine Lösung von 45.8 ml Crotylmagnesiumchlorid in THF (0.8 M, 36.6 mmol, 1.27 Äquiv.), die frisch aus destilliertem Crotylchlorid und Magnesium hergestellt wurde, wird tropfenweise zu einer eiskalten Lösung aus 4.46 g L-(-)-Menthon (28.9 mmol, 1.00 Äquiv.), das über Oxidation aus L-(-)-Menthol hergestellt wurde, in 40 ml trockenem THF gegeben. Die Reaktion wird nach 2 h Rühren bei 0 °C durch Hinzufügen von wässriger, ges. Ammoniumchloridlösung (20 ml) und Wasser (20 ml) gestoppt, das zweiphasige Gemisch getrennt und die organische Phase mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / Diethylether = 99 / 1

**Ausbeute:** 3.85 g (1R,2S)-1-((R)-But-3-en-2-yl)-2-isopropylcyclohexanol (farblose Flüssigkeit, 18.3 mmol, 63%)

**R<sub>f</sub>** = 0.10 (Cyclohexan / Diethylether = 98 / 2); **Reinheit:** ≥ 98%; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 26.3 ° (c = 1.63, CHCl<sub>3</sub>) (lit.<sup>[89]</sup>: 27.4 °); **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 5.87 (ddd, <sup>3</sup>J = 16.8 Hz, <sup>3</sup>J = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=CH), 5.09-5.16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 2.59 (quint, <sup>3</sup>J = 7.5

Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=CHCHMe), 2.08 (sept, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 1H, CHMe<sub>2</sub>), 1.67-1.78 (m, 2H), 1.47-1.53 (m, 2H), 1.43 (br, 1H, OH), 1.31-1.39 (m, 2H), 1.23-1.28 (m, 1H), 0.98 (t, <sup>3</sup>J = 12.3 Hz, 1H), 0.96 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>=CHCHMe), 0.92 (d, <sup>3</sup>J = 3.0 Hz, 3H, CHMe<sub>2</sub>), 0.90 (d, <sup>3</sup>J = 3.0 Hz, 3H, CHMe<sub>2</sub>), 0.85 (d, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CHMeCH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 141.0 (d, CH=CH<sub>2</sub>), 116.8 (t, CH=CH<sub>2</sub>), 76.3 (s, COH), 46.1 (d, CHCHMe<sub>2</sub>), 45.4 (d, CH<sub>2</sub>=CHCHMe), 41.7 (t, ), 35.4 (t), 27.7 (d, CH<sub>2</sub>CHMeCH<sub>2</sub>), 25.1 (d, CHMe<sub>2</sub>), 23.5 (q, Me), 22.7 (q, Me), 20.7 (t), 18.1 (q, Me), 14.8 (q, Me); **GC-MS(EI)**: t<sub>R</sub> = 4.87 min; m / z (rel. Int. [%]): 210 (1), 195 (1), 155 (86), 137 (51), 125 (10), 111 (15), 95 (63), 81 (100), 69 (67).

### **(*R,E*)-1-Phenylhept-5-en-3-ol (171)**

Gemäß **AAV12** werden 3.35 g frisch destilliertes 3-Phenylpropanal (**170**) (25.0 mmol), 5.78 g (1*R*,2*S*)-1-((*R*)-But-3-en-2-yl)-2-isopropylcyclohexanol (27.5 mmol) und 476 mg *p*-Toluolsulfonsäure (2.50 mmol) umgesetzt.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1

**Ausbeute:** 4.12 g (*R,E*)-1-Phenylhept-5-en-3-ol (**171**) (farblose Flüssigkeit, 21.6 mmol, 87%)

**R<sub>f</sub>** = 0.35 (Pentan / Diethylether = 1 / 1); **Reinheit:** ≥ 98%; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 14.1 ° (c = 2.09, CHCl<sub>3</sub>) (lit.<sup>[89]</sup>: 15.1 °); **ee** ≥ 98% (bestimmt mittels NMR-Analyse des korrespondierenden Mosher-Esters); <sup>1</sup>H-NMR (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.17-7.33 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 5.53-5.62 (m, 1H, CH=CH), 5.40-5.48 (m, 1H, CH=CH), 3.59-3.66 (m, 1H, CHOH), 2.82 (dt, <sup>2</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 2.69 (dt, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 2.23-2.30 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH), 2.11 (dt, <sup>2</sup>J = 14.2 Hz, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH), 1.75-1.82 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.71 (d, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 3H, Me), 1.44 (br, 1H, OH); <sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 142.2 (s, C<sub>ar</sub>), 129.2 (d), 128.4 (d), 128.3 (d), 126.9 (d), 125.7 (d), 70.2 (d, CHOH), 40.8 (t, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 38.4 (t, CH<sub>2</sub>CH=CH), 32.1 (t, PhCH<sub>2</sub>), 18.0 (q, Me); **GC-MS(EI)**: t<sub>R</sub> = 5.35 min; m / z (rel. Int. [%]): 172 (2), 134 (68), 117 (24), 105 (17), 91 (100), 78 (18), 65 (26), 55 (17).

**(*S,E*)-1-(Benzyloxy)hept-5-en-3-ol (173)**

Gemäß **AAV12** werden 2.99 g frisch hergestelltes 3-(Benzyloxy)propanal<sup>[138]</sup> (**172**) (18.2 mmol), 4.21 g (1*R*,2*S*)-1-((*R*)-But-3-en-2-yl)-2-isopropylcyclohexanol (20.0 mmol) und 346 mg *p*-Toluolsulfonsäure (1.82 mmol) umgesetzt.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1

**Ausbeute:** 3.03 g (*S,E*)-1-(Benzyloxy)hept-5-en-3-ol (**173**) (farblose Flüssigkeit, 13.7 mmol, 75%)

$R_f = 0.38$  (Pentan / Diethylether = 1 / 1); **Reinheit:**  $\geq 98\%$ ;  $[\alpha]_D^{20} = 3.8^\circ$  ( $c = 2.12$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $ee \geq 98\%$  (bestimmt mittels NMR-Analyse des korrespondierenden Mosher-Esters);  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 7.24\text{--}7.36$  (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 5.37–5.56 (m, 2H, CH=CH), 4.50 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.76–3.83 (m, 1H, CHOH), 3.69 (dt,  $^2J = 9.3$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.62 (ddd,  $^2J = 9.2$  Hz,  $^3J = 7.3$  Hz,  $^3J = 5.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 2.79 (br, 1H, OH), 2.15 (t,  $^3J = 6.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 1.70–1.76 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 1.66 (dd,  $^3J = 6.0$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, 3H, Me);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 138.0$  (s,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.4 (d), 128.3 (d), 127.6 (d), 127.6 (d), 127.1 (d), 73.2 (t,  $\text{PhCH}_2$ ), 70.5 (d, CHOH), 68.9 (t,  $\text{BnOCH}_2$ ), 40.7 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 35.8 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 18.0 (q, Me); **GC-MS(EI):**  $t_R = 5.93$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 165 (7), 147 (2), 119 (1), 107 (13), 91 (100), 79 (5), 65 (7), 55 (7).

**(*R,E*)-Non-2-en-5-ol (167)**

Gemäß **AAV12** werden 1.85 ml frisch destillierter Valeraldehyd (**166**) (17.3 mmol), 4.01 g (1*R*,2*S*)-1-((*R*)-But-3-en-2-yl)-2-isopropylcyclohexanol (19.1 mmol) und 418 mg *p*-Toluolsulfonsäure (1.73 mmol) umgesetzt.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1

**Ausbeute:** 1.85 g (*R,E*)-Non-2-en-5-ol (**167**) (farblose Flüssigkeit, 13.0 mmol, 75%)

$R_f = 0.16$  (Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1); **Reinheit:**  $\geq 98\%$ ;  $[\alpha]_D^{20} = 0.8^\circ$  ( $c = 1.10$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $ee \geq 98\%$  (bestimmt mittels NMR-Analyse des korrespondierenden Mosher-Esters);  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 5.51\text{--}5.59$  (m, 1H, CH=CH), 5.39–5.47 (m, 1H, CH=CH), 3.54–3.60 (m, 1H, CHOH), 2.18–2.25 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 2.04 (dt,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J = 7.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 1.69 (dd,  $^3J = 6.4$  Hz,  $^4J = 0.9$  Hz, 3H, CH=CHMe), 1.63 (br, 1H, OH), 1.27–1.48 (m, 6H), 0.90 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{Me}$ );  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 128.8$  (d, CH=CHMe), 127.2 (d, CH=CHMe), 70.9 (d, CHOH), 40.7 (t,

CH<sub>2</sub>CH=CH), 36.4 (t), 27.9 (t), 22.7 (t), 18.0 (q, CH=CHMe), 14.0 (q, CH<sub>2</sub>Me); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 3.59$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 142 (8), 124 (1), 114 (3), 100 (4), 87 (37), 83 (3), 69 (100), 57 (39), 56 (91).

### **(S,E)-2-Methylhept-5-en-3-ol (169)**

Gemäß **AAV12** werden 4.72 ml frisch destillierter Isobutyraldehyd (**168**) (22.0 mmol), 5.09 g (1*R*,2*S*)-1-((*R*)-But-3-en-2-yl)-2-isopropylcyclohexanol (24.2 mmol) und 379 mg *p*-Toluolsulfonsäure (2.20 mmol) umgesetzt.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1

**Ausbeute:** 1.48 g (*S,E*)-2-Methylhept-5-en-3-ol (**169**) (farblose Flüssigkeit, 11.6 mmol, 58%)

$R_f = 0.16$  (Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1); **Reinheit:**  $\geq 98\%$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -2.3^\circ$  ( $c = 0.31$ , CHCl<sub>3</sub>); **ee**  $\geq 98\%$  (bestimmt mittels NMR-Analyse des korrespondierenden Mosher-Esters); **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 5.52-5.60 (m, 1H, CH=CH), 5.40-5.47 (m, 1H, CH=CH), 3.32 (ddd,  $^3J = 8.9$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz, 1H, CHOH), 2.20-2.26 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH), 2.03 (dt,  $^2J = 14.0$  Hz,  $^3J = 8.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH), 1.69 (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 3H, CH=CHMe), 1.66 (qint,  $^3J = 6.2$  Hz, 1H, CHMe<sub>2</sub>), 1.59 (br, 1H, OH), 0.93 (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H, CHMe<sub>2</sub>), 0.91 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H, CHMe<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 128.7 (d, CH=CHMe), 127.6 (d, CH=CHMe), 75.6 (d, CHOH), 37.5 (t, CH<sub>2</sub>CH=CH), 33.0 (d, CHMe), 18.7 (q, Me), 18.0 (q, Me), 17.6 (q, Me); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 3.00$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 128 (3), 100 (3), 95 (2), 85 (29), 73 (100), 67 (16), 57 (30), 55 (92).

### **(S,E)-1-Cyclohexylpent-3-en-1-ol (165)**

Gemäß **AAV12** werden 2.43 ml frisch destillierter Cyclohexylcarbaldehyd (**164**) (18.2 mmol), 4.21 g (1*R*,2*S*)-1-((*R*)-But-3-en-2-yl)-2-isopropylcyclohexanol (20.0 mmol) und 313 mg *p*-Toluolsulfonsäure (1.82 mmol) umgesetzt.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1

**Ausbeute:** 1.74 g (*S,E*)-1-Cyclohexylpent-3-en-1-ol (**165**) (farblose Flüssigkeit, 10.3 mmol, 57%)

$R_f = 0.16$  (Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1); **Reinheit:**  $\geq 98\%$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -7.6^\circ$  ( $c = 1.25$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **ee**  $\geq 98\%$  (bestimmt mittels NMR-Analyse des korrespondierenden Mosher-Esters);  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 5.48-5.58 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.36-5.45 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 3.32 (ddd,  $^3J = 8.9$  Hz,  $^3J = 5.7$  Hz,  $^3J = 3.4$  Hz, 1H  $\text{CHOH}$ ), 2.18-2.26 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 2.01 (dt,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J = 8.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 1.79-1.86 (m, 1H), 1.60-1.77 (m, 4H), 1.66 (dd,  $^3J = 6.3$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, 3H, Me), 0.92-1.36 (m, 6H);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 128.8 (d,  $\text{CH}=\text{CHMe}$ ), 127.6 (d,  $\text{CH}=\text{CHMe}$ ), 75.0 (d,  $\text{CHOH}$ ), 43.0 (d,  $\text{CHCHOH}$ ), 37.5 (t), 29.0 (t), 28.2 (t), 26.5 (t), 26.3 (t), 26.1 (t), 18.1 (q, Me); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 4.62$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 168 (2), 113 (23), 111 (11), 95 (100), 83 (11), 67 (14), 57 (5), 55 (19).

### (S)-1-(Benzyloxy)pent-4-en-2-ol (177)

(S)-2-((Benzyloxy)methyl)oxiran<sup>[139]</sup> (**176**) (3.00 g, 18.3 mmol, 1.00 Äquiv.) wird in 30 ml trockenem THF gelöst und auf  $-40^\circ\text{C}$  abgekühlt. Kupfer(I)iodid (174 mg, 0.91 mmol, 0.05 Äquiv.) wird hinzugefügt und die Suspension rührt für weitere 15 min. Anschließend werden 23.8 ml einer 1 M Lösung von Vinylmagnesiumbromid in THF (23.8 mmol, 1.30 Äquiv.) über einen Zeitraum von 20 min bei  $-40^\circ\text{C}$  zugetropft. Nach weiteren 20 min wird überschüssiges Grignardreagenz vorsichtig mit wässriger, ges. Ammoniumchloridlösung (15 ml) und Wasser (15 ml) umgesetzt. Das zweiphasige Gemisch wird getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether ( $3 \times 100$  ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / EtOAc = 6 / 1

**Ausbeute:** 3.15 g (S)-1-(Benzyloxy)pent-4-en-2-ol (**177**) (farblose Flüssigkeit, 16.4 mmol, 90%)

$R_f = 0.21$  (Cyclohexan / EtOAc = 6 / 1); **Reinheit:**  $\geq 98\%$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -2.8^\circ$  ( $c = 2.36$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (lit.<sup>[140]</sup>:  $-2.8^\circ$ ); **ee**  $\geq 98\%$  (bestimmt mittels NMR-Analyse des korrespondierenden Mosher-Esters<sup>[94]</sup>);  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.26-7.37 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{ar}\text{H}$ ), 5.81 (ddt,  $^3J = 17.2$  Hz,  $^3J = 10.1$  Hz,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.05-5.13 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.54 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.86 (ddd,  $^3J = 13.8$  Hz,  $^3J = 6.4$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.50 (dd,  $^2J = 9.5$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.36 (dd,  $^2J = 9.5$  Hz,  $^3J = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 2.39 (br, 1H, OH), 2.22-2.27 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ );  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 138.1

(s, C<sub>ar</sub>), 134.3 (d, CH=CH<sub>2</sub>), 128.6 (d, C<sub>ar</sub>), 127.9 (d, C<sub>ar</sub>), 127.9 (d, C<sub>ar</sub>), 117.8 (t, CH=CH<sub>2</sub>), 74.0 (t, PhCH<sub>2</sub>O), 73.5 (t, CH<sub>2</sub>OBn), 69.8 (d, CHOH), 38.0 (t, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); **GC-MS(EI)**: t<sub>R</sub> = 5.17 min; m / z (rel. Int. [%]): 192 (2), 174 (5), 151 (6), 121 (6), 107 (18), 101 (1), 91 (100), 77 (9), 65 (24).

Das (*R*)-Enantiomer **175** wird ausgehend von (*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)oxiran (**174**) dargestellt.  $[\alpha]_D^{20} = 2.5^\circ$  (c = 2.85, CHCl<sub>3</sub>).

### ***t*-Butyl(hex-5-ynyloxy)dimethylsilan (133)**<sup>[85, 141]</sup>

THF (**149**) (8.2 ml, 100 mmol, 2.50 Äquiv.), 12.0 g Natriumiodid (80.0 mmol, 2.00 Äquiv.) und 6.03 g *t*-Butylchlorodimethylsilan (40.0 mmol, 1.00 Äquiv.) werden in 80 ml trockenem Acetonitril gelöst und für 16 h auf 55 °C erhitzt. Es entsteht eine gelbe Suspension. Nach der Zugabe von 150 ml Wasser wird das zweiphasige Gemisch getrennt und die wässrige Phase wird mit Pentan / Diethylether = 9 / 1 extrahiert (3 × 100 ml). Die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. NaHSO<sub>3</sub>-Lösung (100 ml) und wässriger, ges. Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt.

**Reinigung:** Das Produkt wurde in hoher Reinheit erhalten und ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe verwendet.

**Ausbeute:** 12.6 g (4-Iodobutoxy)(*t*-butyl)dimethylsilan (farblose Flüssigkeit, 9.9 mmol, quant.)

R<sub>f</sub> = 0.58 (Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1); **Reinheit:** 95%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 3.58 (t, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OTBS), 3.16 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>I), 1.85 (quint, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>I), 1.61 (tt, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OTBS), 0.83 (s, 9H, CMe<sub>3</sub>), -0.01 (s, 6H SiMe<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 61.9 (t, CH<sub>2</sub>OTBS), 33.5 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OTBS), 30.2 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>I), 25.9 (q, CMe<sub>3</sub>), 18.3 (s, CMe<sub>3</sub>), 7.0 (t, CH<sub>2</sub>I), -5.4 (q, SiMe<sub>2</sub>); **GC-MS(EI)**: t<sub>R</sub> = 2.66 min; m / z (rel. Int. [%]): 299 (1), 257 (85), 215 (100), 185 (76), 129 (22), 115 (9), 101 (16), 75 (31), 55 (30).

(4-Iodobutoxy)(*t*-butyl)dimethylsilan (5.00 g, 15.9 mmol, 1.00 Äquiv.) wird in 45 ml trockenem Pentan gelöst und mit 30 ml trockenem DMSO gemischt. Bei Raumtemperatur erfolgt die rasche Zugabe von 2.44 g Lithiumacetylid\*EDTA-Komplex (Reinheit: 90%, 23.9 mmol, 1.50 Äquiv.). Das Reaktionsgemisch wird für 4 h bei Raumtemperatur lebhaft

gerührt bis kein Startmaterial mehr nachweisbar ist. Unter Eiskühlung erfolgt das Abreagieren überschüssigen Lithiumacetylids mit wässriger, ges. Ammoniumchloridlösung (75 ml) und Wasser (75 ml). Nach Trennung des zweiphasigen Gemischs wird die wässrige Phase mit Pentan ( $3 \times 100$  ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung gewaschen (100 ml), getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt.

**Reinigung:** Filtration über eine kurze Silikagelsäule: Cyclohexan / Diethylether = 98 / 2

**Ausbeute:** 2.96 g *t*-Butyl(hex-5-ynloxy)dimethylsilan (**133**) (farblose Flüssigkeit, 13.9 mmol, 88%)

$R_f = 0.50$  (Cyclohexan / Diethylether = 98 / 2); **Reinheit:**  $\geq 98\%$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.57 (t,  $^3J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 2.15 (td,  $^3J = 6.9$  Hz,  $^3J = 2.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.87 (t,  $^4J = 2.7$  Hz, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.54-1.65 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 0.83 (s, 9H,  $\text{CMe}_3$ ), -0.01 (s, 6H,  $\text{SiMe}_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 84.5 (s,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 68.2 (d,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 62.5 (t,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 31.8 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 25.9 (q,  $\text{CMe}_3$ ), 24.9 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 22.4 (s,  $\text{CMe}_3$ ), 18.2 (t,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), -5.4 (q,  $\text{SiMe}_2$ ).

### 2-(((*R*)-Oxiran-2-yl)methoxy)-tetrahydro-2*H*-pyran (**178**)

(*S*)-Glycidol (10.0 ml, 151 mmol, 1.00 Äquiv.) und 18.4 ml 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (203 mmol, 1.35 Äquiv.) werden in 150 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Bei 0 °C wird 860 mg *p*-Toluolsulfonsäure (4.52 mmol, 0.03 Äquiv.) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung rührt für 30 min bei Raumtemperatur bevor 914 mg Triethylamin (9.04 mmol, 0.06 Äquiv.) zutropft werden. Ohne weitere Aufarbeitung wird die Lösung unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt.

**Reinigung:** Filtration über eine kurze Silikagelsäule: Cyclohexan / EtOAc = 4 / 1 + 1%  $\text{NEt}_3$

**Ausbeute:** 23.7 g 2-(((*R*)-Oxiran-2-yl)methoxy)-tetrahydro-2*H*-pyran (**178**) (farblose Flüssigkeit, 150 mmol, 99%)

$R_f = 0.19$  (Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1); **Reinheit:**  $\geq 98\%$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -4.4^\circ$  (c = 2.99,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 4.62 (t,  $^3J = 3.6$  Hz, 0.5H, OCHO), 4.60 (t,  $^3J = 3.5$  Hz, 0.5H, OCHO), 3.90 (dd,  $^2J = 11.8$  Hz,  $^3J = 3.0$  Hz, 0.5H), 3.84 (dd,  $^2J = 7.7$  Hz,  $^3J = 3.9$  Hz, 0.5H), 3.80 (dd,  $^2J = 7.9$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz, 0.5H), 3.68 (dd,  $^2J = 11.8$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz, 0.5H), 3.64 (dd,  $^2J = 11.7$  Hz,  $^3J = 3.4$  Hz, 0.5H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.35 (dd,

$^2J = 11.7$  Hz,  $^3J = 6.4$  Hz, 0.5H), 3.11-3.18 (m, 1H), 3.77 (dd,  $^3J = 5.0$  Hz,  $^3J = 2.3$  Hz, 0.5H), 3.76 (dd,  $^3J = 5.1$  Hz,  $^3J = 2.1$  Hz, 0.5H), 2.64 (dd,  $^3J = 5.0$  Hz,  $^3J = 2.8$  Hz, 0.5H), 2.55 (dd,  $^3J = 4.9$  Hz,  $^3J = 2.6$  Hz, 0.5H), 1.44-1.85 (m, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 98.8 (d, OCHO), 98.7 (d, OCHO), 68.4 (t,  $\text{CH}_2\text{OTHP}$ ), 67.2 (t,  $\text{CH}_2\text{OTHP}$ ), 62.1 (t), 62.0 (t), 50.9 (d, CHO), 50.5 (d, CHO), 44.5 (t,  $\text{OCH}_2\text{CHO}$ ), 44.4 (t,  $\text{OCH}_2\text{CHO}$ ), 30.4 (t), 30.3 (t), 25.3 (t), 25.3 (t), 19.2 (t), 19.1 (t); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 4.15$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 157 (2), 140 (1), 129 (3), 101 (35), 85 (100), 72 (6), 67 (19), 57 (59), 55 (27).

### 2-((*R*)-2-Methoxyhex-5-ynoxy)-tetrahydro-2*H*-pyran (180)

Allenylmagnesiumbromid wird frisch (!) aus 5.60 ml destilliertem Propargylbromid (80%ig in Toluol, 50.0 mmol, 2.00 Äquiv.), 1.34 g Magnesium (55.0 mmol, 2.20 Äquiv.) und 68 mg Quecksilber(II)chlorid (0.25 mmol, 0.01 Äquiv.) in 50 ml trockenem Diethylether hergestellt.<sup>[142]</sup> Über einen Tropftrichter werden anschließend über eine Dauer von 30 min 3.96 g 2-(((*R*)-Oxiran-2-yl)methoxy)-tetrahydro-2*H*-pyran (**178**) (25.0 mmol, 1.00 Äquiv.), gelöst in 25 ml trockenem Diethylether, bei  $-10$  °C zum Grignard getropft. Nach weiteren 5 min wird die Reaktionsmischung bei  $-10$  °C mit wässriger, ges. Ammoniumchloridlösung (50 ml) und Wasser (50 ml) hydrolysiert. Nach Trennung des zweiphasigen Gemischs wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert ( $3 \times 100$  ml). Die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung gewaschen (100 ml), getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / EtOAc = 4 / 1

**Ausbeute:** 4.56 g (*R*)-1-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)hex-5-yn-2-ol (gelbes Öl, 23.0 mmol, 92%)

$R_f = 0.22$  (Cyclohexan / EtOAc = 4 / 1); **Reinheit:** 97%;  $[\alpha]_D^{20} = 7.7$  ° ( $c = 1.95$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **ee**  $\geq 98\%$  (bestimmt mittels NMR-Analyse des korrespondierenden Mosher-Esters);  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 4.47-4.57 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.35-3.91 (m, 5H), 3.19 (br, 0.5H, OH), 2.82 (br, 0.5H, OH), 2.33 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 2.32 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.92 (t,  $^4J = 2.5$  Hz, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.45-1.84 (m, 8H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 100.4 (d, OCHO), 100.2 (d, OCHO), 84.2 (s,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 84.1 (s,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 73.7 (t,  $\text{CH}_2\text{OTHP}$ ), 73.0 (t,  $\text{CH}_2\text{OTHP}$ ), 69.4 (d,  $\text{CHOH}$ ), 69.3 (d,  $\text{CHOH}$ ), 68.7 (d,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 63.3 (t), 32.1 (t), 31.9 (t), 30.9 (t), 25.3 (t), 20.1 (t), 20.0 (t), 15.0 (t,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 14.9 (t,

$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 5.11$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 167 (2), 137 (1), 115 (3), 101 (4), 85 (100), 79 (4), 67 (13), 57 (18), 55 (16).

Zu einer eiskalten Suspension von 1.51 g in Pentan gewaschenem Natriumhydrid (37.8 mmol, 1.50 Äquiv.) und 3.14 ml Methyljodid (50.4 mmol, 2.00 Äquiv.) in 50 ml trockenem THF werden 5.00 g (*R*)-1-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)hex-5-yn-2-ol (25.2 mmol, 1.00 Äquiv.) in 10 ml trockenem THF zugetropft. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion bei 0 °C mit wässriger, ges. Ammoniumchloridlösung (25 ml) und Wasser (25 ml) gestoppt. Nach Trennung der beiden Phasen wird die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert (3 × 50 ml) sowie die vereinigten, organischen Phase mit wässriger, ges. Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / EtOAc = 9 / 1 + 1%  $\text{NEt}_3$

**Ausbeute:** 3.82 g 2-((*R*)-2-Methoxyhex-5-ynyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran (**180**) (farbloses Öl, 18.0 mmol, 71%)

$R_f = 0.36$  (Cyclohexan / EtOAc = 4 / 1); **Reinheit:**  $\geq 98\%$ ;  $[\alpha]_D^{20} = 27.7^\circ$  ( $c = 2.88$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 4.60 (t,  $^3J = 3.4$  Hz, 0.5H, OCHO), 4.59 (t,  $^3J = 3.6$  Hz, 0.5H, OCHO), 3.80-3.87 (m, 2H), 3.75 (t,  $^3J = 4.0$  Hz, 0.5H), 3.73 (t,  $^3J = 3.7$  Hz, 0.5H), 3.38-3.52 (m, 3H), 3.43 (s, 1.5H, OMe), 3.42 (s, 1.5H, OMe), 2.27-2.32 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.93 (t,  $^4J = 2.6$  Hz, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.46-1.85 (m, 8H);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 99.0 (d, OCHO), 98.7 (d, OCHO), 84.1 (s,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 78.5 (d, CHOMe), 78.4 (d, CHOMe), 69.1 (d,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 68.4 (t,  $\text{CH}_2\text{OTHP}$ ), 68.3 (t,  $\text{CH}_2\text{OTHP}$ ), 62.3 (t), 61.9 (t), 58.0 (q, Me), 57.8 (q, Me), 30.6 (t), 30.6 (t), 30.5 (t), 30.4 (t), 25.4 (t), 19.3 (t), 19.2 (t), 14.6 (t,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 14.5 (t,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 5.00$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 150 (2), 124 (4), 115 (4), 97 (22), 85 (100), 79 (12), 67 (21), 57 (16).

Das (*S*)-Enantiomer **181** wird ausgehend von (*R*)-Glycidol dargestellt.  $[\alpha]_D^{20} = -26.2^\circ$  ( $c = 1.52$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### 2-((*R*)-2-Benzoyloxyhex-5-ynyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran (**182**)

Zu einer eiskalten Suspension aus 4.74 g in Pentan gewaschenem Natriumhydrid (119 mmol, 1.50 Äquiv.) und 18.8 ml Benzylbromid (158 mmol, 2.00 Äquiv.) in 100 ml trockenem THF wird eine Lösung von 15.7 g (*R*)-1-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)hex-5-yn-2-ol (79.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in 50 ml trockenem THF zugetropft. Nach 16 h Rühren bei

Raumtemperatur wird bei 0 °C mit wässriger, ges. Ammoniumchloridlösung (25 ml) und Wasser (25 ml) überschüssiges Natriumhydrid hydrolysiert. Nach Trennung des zweiphasigen Gemischs wird die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung gewaschen (50 ml), getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / EtOAc = 95 / 5 → 8 / 2 + 1% NEt<sub>3</sub>

**Ausbeute:** 11.8 g farbloses Öl (40.8 mmol, 52%)

**R<sub>f</sub>** = 0.20 (Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1); **Reinheit:** ≥ 98%;  $[\alpha]_D^{20} = 47.0^\circ$  (c = 3.33, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.26-7.40 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.75 (d, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, PhCH<sub>2</sub>O), 4.64 (t, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz, 1H, OCHO), 4.60 (dd, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.73-3.90 (m, 3H), 3.47-3.56 (m, 2H), 2.34 (t, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C≡CH), 1.95 (t, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, 0.5H, C≡CH), 1.95 (t, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, 0.5H, C≡CH), 1.50-1.90 (m, 8H); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 138.7 (s, C<sub>ar</sub>), 128.3 (d, C<sub>ar</sub>), 127.8 (d, C<sub>ar</sub>), 127.5 (d, C<sub>ar</sub>), 99.0 (d, OCHO), 98.7 (d, OCHO), 76.6 (d, CHOBn), 76.5 (d, CHOBn), 72.5 (t, PhCH<sub>2</sub>), 72.2 (t, PhCH<sub>2</sub>), 69.9 (d, C≡CH), 69.1 (d, C≡CH), 68.5 (t; CH<sub>2</sub>OTHP), 62.0 (t), 61.8 (t), 31.0 (t), 30.5 (t), 30.4 (t), 25.4 (t), 19.3 (t), 19.2 (t), 14.7 (t, CH<sub>2</sub>C≡CH), 14.6 (t, CH<sub>2</sub>C≡CH); **GC-MS(EI):** t<sub>R</sub> = 6.79 min; m / z (rel. Int. [%]): 203 (70), 155 (5), 129 (15), 107 (35), 91 (100), 85 (97), 79 (14), 65 (22), 57 (18).

Das (*S*)-Enantiomer **183** wird ausgehend von (*R*)-Glycidol dargestellt.  $[\alpha]_D^{20} = -47.2^\circ$  (c = 2.48, CHCl<sub>3</sub>).

## 2-((*S*)-1-Methoxyhept-6-yn-2-yloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran

(5-Bromobut-1-ynyl)trimethylsilan wird nach einer Vorschrift von Negishi et al. über vier Stufen ausgehend von 24.8 g 3-Butin-1-ol (354 mmol, 1.00 Äquiv.) hergestellt.<sup>[91]</sup>

**Reinigung:** Destillation (bp = 35 °C, 3.0 mbar, 10 cm Vigreux)

**Ausbeute:** 56.8 g (5-Bromobut-1-ynyl)trimethylsilan (farblose Flüssigkeit, 277 mmol, 87%)

**R<sub>f</sub>** = 0.63 (Cyclohexan / EtOAc = 4 / 1); **Reinheit:** ≥ 98%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 3.42 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 2.76 (t, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 0.15 (s, 9H, SiMe<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 100.3 (s, C≡CSiMe<sub>3</sub>), 87.1 (s, C≡CSiMe<sub>3</sub>), 29.3 (t, CH<sub>2</sub>Br), 24.4 (t; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 0.07 (q, SiMe<sub>3</sub>); **GC-MS(EI):**

$t_R = 3.48$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 206 (1), 204 (1), 191 (100), 189 (99), 163 (79), 161 (76), 139 (45), 137 (45), 109 (33).

Ein Dreihalskolben ausgestattet mit einem Kühler und einem Tropftrichter wird mit 2.69 g Magnesiumspähnen (111 mmol, 1.95 Äquiv.) und 15 ml trockenem THF befüllt. Nach Aktivierung mit einem Körnchen Iod wird unter mäßigem Sieden der Suspension eine Lösung aus 15.1 g (5-Bromobut-1-ynyl)trimethylsilan (73.7 mmol, 1.30 Äquiv.) in 85 ml trockenem THF zugetropft. Nach kompletter Zugabe der Lösung wird für weitere 30 min bei 60 °C gerührt. Der Grignard wird über eine Transferkanüle in einen anderen Kolben überführt und auf -40 °C abgekühlt. Kupfer(I)iodid (540 mg, 2.84 mmol, 0.05 Äquiv.) wird hinzugegeben und die Suspension rührt für weitere 15 min. Zur braunen Suspension tropft über einen Zeitraum von 30 min eine Lösung aus 5.00 g (*S*)-2-(Methyloxymethyl)oxiran (**184**) (56.7 mmol, 1.00 Äquiv.). Nach weiteren 30 min bei -40 °C wird die Reaktion bei -10 °C mit wässriger, ges. Ammoniumchloridlösung (75 ml) und Wasser (75 ml) gestoppt. Nach Trennung des zweiphasigen Gemischs wird die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 100 ml) extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung gewaschen (100 ml), getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / EtOAc = 6 / 1

**Ausbeute:** 12.0 g (*S*)-1-Methoxy-7-(trimethylsilyl)hept-6-yn-2-ol (gelbes Öl, 56.1 mmol, 99%)

$R_f = 0.18$  (Cyclohexan / EtOAc = 4 / 1); **GC-MS(EI):**  $t_R = 4.73$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 199 (1), 169 (10), 153 (13), 141 (2), 129 (42), 109 (14), 101 (14), 89 (31), 73 (100).

(*S*)-1-Methoxy-7-(trimethylsilyl)hept-6-yn-2-ol (12.0 g, 56.1 mmol) wird in 200 ml Methanol und gelöst. Nach der Zugabe von 4.0 g Kaliumcarbonat rührt die Suspension bei Raumtemperatur für 5 h. Anschließend wird wässrige, ges. Ammoniumchloridlösung (175 ml) und Wasser (175 ml) zugegeben und die Lösung wird mit Diethylether extrahiert (3 × 200 ml). Die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung gewaschen (150 ml), getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt.

**Reinigung:** Kugelrohr-Destillation (70 °C, 0.1 mbar)

**Ausbeute:** 5.74 g (*S*)-1-Methoxyhept-6-yn-2-ol (farblose Flüssigkeit, 40.4 mmol, 71%)

**Reinheit:**  $\geq 98\%$ ; *ee*  $\geq 98\%$  (bestimmt mittels NMR-Analyse des korrespondierenden Mosher-Esters); **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 3.74-3.81 (m, 1H, CHOH), 3.35-3.41 (m, 4H, OMe, CH<sub>2</sub>OMe), 3.23 (t, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OMe), 3.23 (br, 1H, OH), 2.18-2.24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C≡CH), 1.92-1.95 (m, 1H, C≡CH), 1.49-1.76 (m, 4H); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 84.3 (s, C≡CH), 69.9 (d, C≡CH), 68.7 (t, CH<sub>2</sub>OMe), 59.1 (q, OMe), 32.2 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡CH), 24.6 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡CH), 18.5 (t, CH<sub>2</sub>C≡CH); **GC-MS(EI):** *t<sub>R</sub>* = 3.59 min; m / z (rel. Int. [%]): 123 (2), 109 (4), 97 (93), 91 (8), 79 (64), 69 (100), 67 (44), 57 (65), 55 (51).

Zu einer Lösung bestehend aus (*S*)-1-Methoxyhept-6-yn-2-ol (5.74 g, 40.4 mmol, 1.00 Äquiv.) und 4.90 ml 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (54.5 mmol, 1.35 Äquiv.) in 50 ml trockenem Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 231 mg *p*-Toluolsulfonsäure (1.21 mmol, 0.03 Äquiv.) gegeben. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur werden 245 mg Triethylamin (2.42 mmol, 0.06 Äquiv.) zugetropft und die Lösung wird unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt.

**Reinigung:** Filtration über eine kurze Silikagelsäule: Cyclohexan / EtOAc = 9 / 1 + 1% NEt<sub>3</sub>

**Ausbeute:** 8.58 g 2-((*S*)-1-Methoxyhept-6-yn-2-yloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran (**187**) (schwach gelbe Flüssigkeit, 37.9 mmol, 94%)

**R<sub>f</sub>** = 0.20 (Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1); **Reinheit:**  $\geq 98\%$ ;  $[\alpha]_D^{20} = 12.0^\circ$  (c = 2.39, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 4.74 (dd, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, 0.5H, OCHO), 4.60 (dd, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz, 0.5 Hz, OCHO), 3.75-3.93 (m, 1.5H), 3.66-3.72 (m, 0.5H), 3.32-3.50 (m, 3H), 3.32 (s, 1.5H, OMe), 3.29 (s, 1.5H, OMe), 2.13-2.21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C≡CH), 1.90 (t, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, 0.5H, C≡CH), 1.89 (t, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, 0.5H, C≡CH), 1.43-1.83 (m, 11H); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 99.0 (d, OCHO), 97.8 (d, OCHO), 84.5 (s, C≡CH), 84.4 (s, C≡CH), 76.0 (d), 75.2 (t), 74.1 (d), 68.5 (d, C≡CH), 68.4 (d, C≡CH), 62.9 (t), 62.8 (t), 59.3 (q, OMe), 59.2 (q, OMe), 31.7 (t), 31.1 (t), 31.0 (t), 30.8 (t), 25.6 (t), 25.5 (t), 24.7 (t), 24.5 (t), 20.0 (t), 19.9 (t), 19.8 (t), 18.7 (t), 18.5 (t); **GC-MS(EI):** *t<sub>R</sub>* = 5.23 min; m / z (rel. Int. [%]): 181 (4), 101 (2), 96 (1), 93 (13), 85 (100), 77 (11), 67 (19), 57 (13), 55 (10).

**(S)-2-((Benzyloxy)methyl)oxiran (185)**

Natriumhydrid (3.72 g, 93.0 mmol, 1.30 Äquiv.) wird mit Pentan gewaschen und in 70 ml trockenem DMF suspendiert. Nach der Zugabe von 12.7 ml Benzylbromid (107 mmol, 1.50 Äquiv.) werden 5.0 ml (*S*)-Glycidol (71.6 mmol, 1.00 Äquiv.) bei 0 °C zugetropft. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wird überschüssiges Natriumhydrid durch wässrige, ges. Ammoniumchloridlösung (75 ml) und Wasser (75 ml) hydrolysiert. Es erfolgt die Extraktion mit Diethylether (3 × 100 ml). Die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung (80 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / EtOAc = 7 / 1 → 6 / 1

**Ausbeute:** 11.8 g (*S*)-2-((Benzyloxy)methyl)oxiran (**185**) (farblose Flüssigkeit, 71.7 mmol, quant.)

$R_f = 0.63$  (Cyclohexan / EtOAc = 6 / 1); **Reinheit:** ≥ 98%;  $[\alpha]_D^{20} = -1.6^\circ$  (c = 2.03, CHCl<sub>3</sub>) (lit.<sup>[143]</sup>: 1.65 °); **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.28-7.40 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.62 (d, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.57 (d, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 3.77 (dd, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.44 (dd, <sup>2</sup>J = 11.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.19 (ddt, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, <sup>3</sup>J = 4.0 Hz, <sup>3</sup>J = 3.0 Hz, 1H, CHO), 2.80 (dd, <sup>2</sup>J = 5.0 Hz, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CHO), 2.62 (dd, <sup>2</sup>J = 5.2 Hz, <sup>3</sup>J = 2.7 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CHO); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 138.0 (s, C<sub>ar</sub>), 128.5 (d, C<sub>ar</sub>), 127.8 (d, C<sub>ar</sub>), 127.8 (d, C<sub>ar</sub>), 73.3 (PhCH<sub>2</sub>), 70.9 (t, BnOCH<sub>2</sub>), 50.9 (d, CHO), 44.2 (t, OCH<sub>2</sub>CHO); **GC-MS(EI):** =4.71 min; m / z (rel. Int. [%]): 164 (3), 133 (1), 107 (51), 105 (36), 91 (100), 79 (30), 77 (19), 65 (21), 51 (9).

**2-((S)-1-Benzyloxyhept-6-yn-2-yloxy)-tetrahydro-2H-pyran (188)**

Ausgehend von 14.2 g (*S*)-2-((Benzyloxy)methyl)oxiran (**185**) (86.2 mmol, 1.00 Äquiv.) wird (*S*)-1-Benzyloxy-7-(trimethylsilyl)hept-6-yn-2-ol analog zur bereits beschriebenen, methylierten Verbindung erhalten.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / EtOAc = 6 / 1

**Ausbeute:** 26.0 g (*S*)-1-Benzyloxy-7-(trimethylsilyl)hept-6-yn-2-ol (gelbes Öl, 86.2 mmol, quant.)

$R_f = 0.66$  (Cyclohexan / EtOAc = 6 / 1); **Reinheit:** ≥ 98%;  $[\alpha]_D^{20} = -8.8^\circ$  (c = 2.47, CHCl<sub>3</sub>); **ee** ≥ 98% (bestimmt mittels NMR-Analyse des korrespondierenden Mosher-Esters); **<sup>1</sup>H-NMR**

(500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.26-7.37 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.53 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 3.77-3.84 (m, 1H, CHOH), 3.49 (dd, <sup>2</sup>J = 9.4 Hz, <sup>3</sup>J = 3.1 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 3.32 (dd, <sup>2</sup>J = 9.5 Hz, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, 1H, BnOCH<sub>2</sub>), 2.40 (br, 1H, OH), 2.23 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>C≡CH), 1.48-1.73 (m, 4H), 0.12 (s, 9H, SiMe<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 138.0 (s, C<sub>ar</sub>), 128.6 (d, C<sub>ar</sub>), 127.9 (d, C<sub>ar</sub>), 127.8 (d, C<sub>ar</sub>), 107.2 (s, C≡CH), 84.9 (d, C≡CH), 74.7 (t, PhCH<sub>2</sub>), 73.5 (t, BnOCH<sub>2</sub>), 70.0 (d, CHOH), 32.2 (d), 24.7 (d), 19.9 (d, CH<sub>2</sub>C≡CH), 0.3 (q, SiMe<sub>3</sub>); **GC-MS(EI)**: t<sub>R</sub> = 7.55 min; m / z (rel. Int. [%]): 206 (8), 205 (4), 155 (1), 141 (4), 97 (5), 91 (66), 85 (100), 73 (16), 57 (9).

(*S*)-1-Benzoyloxy-7-(trimethylsilyl)hept-6-yn-2-ol (26.0 g, 89.5 mmol, 1.00 Äquiv.) und 11.0 ml 3,4-dihydro-2*H*-pyran (120 mmol, 1.35 Äquiv.) werden in 90 ml trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden 509 mg *p*-Toluolsulfonsäure (2.96 mmol, 0.03 Äquiv.) zugegeben und die Lösung rührt für 2 h bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird durch Zutropfen von 1.02 g Triethylamin (10.0 mmol, 0.11 Äquiv.) gestoppt. Die Lösung wird unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt.

**Reinigung:** Filtration über eine kurze Silikagelsäule: Cyclohexan / EtOAc = 9 / 1 + 1% NEt<sub>3</sub>

**Ausbeute:** 33.4 g ((*S*)-7-benzoyloxy-6-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)hept-1-ynyl)trimethylsilan (gelbes Öl, 89.5 mmol, quant.)

**R<sub>f</sub>** = 0.46 (Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1);  $[\alpha]_D^{20} = -7.0^\circ$  (c = 4.47, CHCl<sub>3</sub>); **GC-MS(EI)**: t<sub>R</sub> = 7.55 min; m / z (rel. Int. [%]): 289 (1), 206 (11), 141 (5), 109 (4), 97 (6), 91 (71), 85 (100), 73 (19), 57 (10).

((*S*)-7-Benzoyloxy-6-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)hept-1-ynyl)trimethylsilan (33.4 g, 89.5 mmol) wird in 400 ml Methanol gelöst. Nach der Zugabe von 8.0 g Kaliumcarbonat bei Raumtemperatur rührt die Suspension für weitere 3 h bevor die Reaktion mit wässriger, ges. Ammoniumchloridlösung (325 ml) und Wasser (325 ml) gestoppt wird. Die Lösung wird mit Diethylether extrahiert (3 × 300 ml) und die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung gewaschen (200 ml), getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt.

**Reinigung:** Cyclohexan / EtOAc = 9 / 1 + 1% NEt<sub>3</sub>

**Ausbeute:** 25.9 g 2-((*S*)-1-Benzoyloxyhept-6-yn-2-yloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran (**188**) (gelbe Flüssigkeit, 85.6 mmol, 96%)

$R_f = 0.19$  (Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1); **Reinheit:**  $\geq 98\%$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -11.5^\circ$  ( $c = 3.90$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 7.25\text{-}7.38$  (m, 5H,  $5 \times \text{CH}_{\text{ar}}$ ), 4.68-4.97 (m, 1H, OCHO), 4.55 (d,  $^2J = 14.7$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.54 (d,  $^2J = 14.0$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.84-3.97 (m, 2H), 3.79 (quint,  $^3J = 5.5$  Hz, 0.5H), 3.63 (dd,  $^3J = 9.6$  Hz,  $^3J = 5.1$  Hz, 0.5H), 3.43-3.52 (m, 2H), 2.18-2.25 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.95 (t,  $^4J = 2.7$  Hz, 0.5H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.94 (t,  $^4J = 2.7$  Hz, 0.5H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.48-1.90 (m, 10H);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 138.6$  (s,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.5 (s,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.4 (d,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.0 (d,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.7 (d,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.6 (d,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.6 (d,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.6 (d,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 98.8 (d, OCHO), 98.0 (d, OCHO), 84.5 (s,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 84.4 (s,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 76.1 (d, CHOTHP), 74.4 (d, CHOTHP), 73.3 (t,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 72.7 (t,  $\text{BnOCH}_2$ ), 68.6 (d,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 68.5 (d,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 62.9 (t), 62.6 (t), 31.7 (t), 31.2 (t), 30.9 (t), 25.6 (t), 25.5 (t), 25.0 (t), 24.4 (t), 20.0 (t), 19.8 (t), 18.7 (t), 18.5 (t); **GC-MS(EI):**  $t_R = 6.98$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 217 (17), 205 (4), 171 (1), 141 (2), 129 (2), 107 (7), 91 (85), 85 (100), 67 (16).

### 2-((S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethanol (189)

(S)-Äpfelsäure (10.0 g, 74.5 mmol, 1.00 Äquiv.) wird in 50 ml trockenem THF gelöst und die Lösung wird auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt. Es werden 37.0 ml Trimethylborat (330 mmol, 4.43 Äquiv.) zu gegeben und über einen Zeitraum von 45 min werden 23.0 ml Boran-Dimethylsulfid-Komplex (242 mmol, 3.25 Äquiv.) in 100 ml trockenem THF zugetropft. Nachdem die Lösung 2 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt wurde wird überschüssiges Boran unter Eiskühlung durch Zutropfen von 60 ml trockenem Methanol hydrolysiert. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer mit eingebauter Kühlfalle (Dimethylsulfid!) unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt.

**Reinigung:** Filtration über eine kurze Silikagelsäule: Dichlormethan / Methanol = 9 / 1

**Ausbeute:** 7.77 g (S)-Butan-1,2,4-triol (farbloses Öl, 72.2 mmol, 98%)

$R_f = 0.35$  (Dichlormethan / Methanol = 9 / 1); **Reinheit:** 95%;  $[\alpha]_D^{20} = -0.7^\circ$  ( $c = 1.07$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz, MeOD):  $\delta(\text{ppm}) = 4.87$  (br, 3H,  $3 \times \text{OH}$ ), 3.75 (ddt,  $^3J = 8.7$  Hz,  $^3J = 6.2$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz, 1H,  $\text{OCHCH}_2\text{O}$ ), 3.70 (t,  $^3J = 5.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.50 (dd,  $^2J = 11.2$  Hz,  $^3J = 4.7$  Hz, 1H,  $\text{OCHCH}_2\text{O}$ ), 3.46 ( $^2J = 11.1$  Hz,  $^3J = 6.4$  Hz, 1H,  $\text{OCHCH}_2\text{O}$ ), 1.73 (ddt,  $^2J = 14.0$  Hz,  $^3J = 4.0$  Hz,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.60 (ddt,  $^2J = 14.2$  Hz,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^3J = 5.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ );  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm}) = 70.7$  (d, CHOH), 67.5 (t,  $\text{OCHCH}_2\text{O}$ ), 60.0 (t,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 37.1 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ).

Zu einer Lösung von 7.77 g (*S*)-Butan-1,2,4-triol (72.2 mmol, 1.00 Äquiv.) in trockenem Aceton werden 17.3 g wasserfreies Kupfer(II)sulfat (108.3 mmol, 1.50 Äquiv.) hinzugegeben. Nach dem Hinzufügen von 687 mg *p*-Toluolsulfonsäure (3.61 mmol, 0.05 Äquiv.) rührt die Suspension für 3 Tage bei Raumtemperatur. Im Laufe der Reaktion verfärbt sich das anfangs farblose Kupfersalz nach Blau. Ein Überschuss an festem NaHCO<sub>3</sub> wird zugegeben und die Suspension rührt für weitere 3 h bei Raumtemperatur.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1 + 1% NEt<sub>3</sub>

**Ausbeute:** 10.1 g 2-((*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethanol (**189**) (farbloses Öl, 57.8 mmol, 80%)

**R<sub>f</sub>** = 0.28 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** ≥ 98%;  $[\alpha]_D^{20} = 2.1^\circ$  (c = 1.61, CHCl<sub>3</sub>) (lit.<sup>[144]</sup>: 1.7°); **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 4.23 (quint, <sup>3</sup>J = 4.23 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>CHO), 4.05 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.70-3.77 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CHO), 3.55 (t, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 2.64 (br, 1H, OH), 1.74-1.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 1.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 109.1 (s, OCO), 74.9 (d, OCH<sub>2</sub>CHO), 69.5 (t, OCH<sub>2</sub>CHO), 60.4 (t, CH<sub>2</sub>OH), 35.8 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 26.9 (q, Me), 25.7 (q, Me); **GC-MS(EI):** t<sub>R</sub> = 3.45 min; m / z (rel. Int. [%]): 131 (100), 101 (12), 85 (10), 71 (77), 59 (23).

#### **(*E*)-4-((*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)but-2-en-1-ol (**190**)**

2-((*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethanol (**189**) (18.3 g, 120 mmol, 1.00 Äquiv.) und 188 mg TEMPO (1.20 mmol, 0.01 Äquiv.) werden in 48 ml trockenem Dichlormethan gelöst und die Lösung wird auf -15 °C gekühlt.<sup>[145]</sup> Eine Lösung bestehend aus 1.43 g Kaliumbromid (12.0 mmol, 0.10 Äquiv.) und 1.60 g NaHCO<sub>3</sub> in 96 ml 1.38 M Natriumhypochlorid-Lösung (132 mmol, 1.10 Äquiv.) wird zur obigen Lösung zugetropft. Dabei darf die Temperatur in der Reaktionslösung 0 °C nicht überschreiten. Fünf Minuten nach kompletter Zugabe der Hypochlorid-Lösung werden 100 ml wässrige, ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung zugegeben. Das zweiphasige Gemisch wird getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (3 × 50 ml). Die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Bicarbonatlösung (100 ml) und wässriger, ges. Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeeengt.

**Reinigung:** Das Produkt wurde in hoher Reinheit erhalten und ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

**Ausbeute:** 13.7 g 2-((S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)acetaldehyd (leicht oranges Öl, 94.8 mmol, 79%)

$R_f = 0.20$  (Cyclohexan / EtOAc = 4 / 1); **Reinheit:**  $\geq 98\%$ ;  $[\alpha]_D^{20} = 2.8^\circ$  ( $c = 2.14$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.78 (t,  $^3J = 1.63$  Hz, 1H, CH(O)), 4.49 (quint,  $^3J = 6.4$  Hz, 1H, CHO), 4.17 (dd,  $^2J = 8.4$  Hz,  $^3J = 6.2$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CHO}$ ), 3.57 (dd,  $^2J = 8.4$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CHO}$ ), 2.82 (ddd,  $^2J = 17.3$  Hz,  $^3J = 6.6$  Hz,  $^3J = 1.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})$ ), 2.63 (ddd,  $^2J = 17.3$  Hz,  $^3J = 6.0$  Hz,  $^3J = 1.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})$ ), 1.40 (s, 3H, Me), 1.34 (s, 3H, Me);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 200.0 (d, CH(O)), 109.2 (s, OCO), 70.6 (d, CHO), 69.1 (t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 47.9 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})$ ), 26.8 (q, Me), 25.4 (q, Me); **GC-MS(EI):**  $t_R = 3.17$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 129 (24), 115 (3), 101 (7), 85 (11), 72 (11), 69 (100), 59 (17), 57 (6).

Zu einer Lösung von 12.0 g 2-((S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)acetaldehyd (83.2 g, 1.00 Äquiv.) in 100 ml trockenem Dichlormethan werden 27.5 g Carbomethoxymethyltriphenylphosphoran (83.2 mmol, 1.00 Äquiv.), das aus Carbomethoxymethyltriphenylphosphoniumbromid hergestellt wurde, bei Raumtemperatur hinzugegeben. Nach 5 h Rühren wird die Lösung zusammen mit 30 g Silikagel unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / EtOAc = 6 / 1 + 1%  $\text{NEt}_3$

**Ausbeute:** 13.6 g 4-((S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)but-2-ensäuremethylester (farbloses Öl, 67.9 mmol, 83%, E / Z = 88 / 12 (bestimmt durch GC-MS))

$R_f = 0.44$  (E) und 0.51 (Z) (Cyclohexan / Diethylether = 1 / 1); **Reinheit:**  $\geq 98\%$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -2.1^\circ$  ( $c = 1.36$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 6.93 (dt,  $^3J = 15.6$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ ), 5.91 (dt,  $^3J = 15.6$  Hz,  $^3J = 1.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ ), 4.21 (quint,  $^3J = 6.3$  Hz, 1H, CHO), 4.05 (dd,  $^2J = 8.3$  Hz,  $^3J = 6.0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CHO}$ ), 3.58 (dd,  $^2J = 7.9$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CHO}$ ), 3.70 (s, 3H, OMe), 2.49 (dtd,  $^2J = 14.8$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 2.41 (dtd,  $^2J = 13.3$  Hz,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 1.41 (s, 3H, Me), 1.34 (s, 3H, Me);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 166.7 (s,  $\text{C}(\text{O})\text{Me}$ ), 144.1 (d,  $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ ), 123.6 (d,  $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ ), 109.4 (s, OCO), 74.3 (d, CHO), 68.9 (t,  $\text{OCH}_2\text{CHO}$ ), 51.6 (q, OMe), 36.6 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ),

27.0 (q, Me), 25.6 (q, Me); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 4.68$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 185 (100), 169 (6), 143 (5), 125 (9), 111 (32), 101 (93), 93 (33), 83 (23), 59 (26).

Eine Lösung von 13.0 g 4-((S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)but-2-ensäuremethylester (64.9 mmol, 1.00 Äquiv.) in 160 ml trockenem THF wird auf  $-78$  °C abgekühlt. Über eine Dauer von 60 min werden 163 ml einer 1 M Lösung von DIBAH in Toluol (163 mmol, 2.50 Äquiv.) zugetropft. Nach kompletter Zugabe wird unter Eiskühlung überschüssiges Aluminiumhydrid mit wässriger, ges. Natrium-Kaliumtartrat-Lösung (200 ml) und 1 M Salzsäure hydrolysiert ( $\text{pH} \geq 5!$ ). Die Suspension rührt über Nacht, das zweiphasige Gemisch wird getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether ( $3 \times 200$  ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung gewaschen (150 ml), getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und das Filtrat wird unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt.

**Reinigung:** Das Produkt wurde in hoher Reinheit erhalten und ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

**Ausbeute:** 11.1 g (*E*)-4-((S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)but-2-en-1-ol (**190**) (farbloses Öl, 64.8 mmol, quant.)

$R_f = 0.25$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 97%;  $[\alpha]_D^{20} = 7.7$  ° ( $c = 2.31$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 5.58-5.73 (m, 2H, CH=CH), 4.13 (quint,  $^3J = 6.4$  Hz, 1H, CHO), 4.07 (d,  $^3J = 5.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.00 (dd,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^3J = 6.0$  Hz, 1H, OCH $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.55 (dd,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^3J = 7.0$  Hz, 1H, OCH $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.34 (dt,  $^2J = 13.7$ ,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 2.23 (dt,  $^2J = 13.6$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 2.10 (br, 1H, OH), 1.39 (s, 3H, Me), 1.32 (s, 3H, Me);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 132.3 (d, CH=CH $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 127.3 (d, CH=CH $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 109.1 (s, OCO), 75.3 (d, CHO), 68.9 (t, OCH $\text{CH}_2\text{O}$ ), 63.3 (t,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 36.6 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 26.9 (q, Me), 25.6 (q, Me); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 4.11$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 157 (1), 145 (40), 127 (13), 115 (100), 99 (14), 89 (48), 85 (31), 75 (59), 59 (28).

### **(S)-2,2-Dimethyl-4-(pent-4-ynyl)-1,3-dioxolan (191)**

Zu einer eiskalten Lösung von 10.7 g (*E*)-4-((S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)but-2-en-1-ol (**190**) (62.2 mmol, 1.00 Äquiv.) in 200 ml Dichlormethan werden 119 g Mangan(IV)oxid (1.37 mol, 22.0 Äquiv.) gegeben. Die Suspension rührt für 90 min bei Raumtemperatur, wird anschließend über Celite filtriert und unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt.

**Reinigung:** Das Produkt wurde in hoher Reinheit erhalten und ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

**Ausbeute:** 8.47 g (*E*)-4-((*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)but-2-enal (gelbes Öl, 49.7 mmol, 80%)

$R_f = 0.46$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:**  $\geq 98\%$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -18.6^\circ$  ( $c = 0.78$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 9.51 (d,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H, CH(O)), 6.84 (dt,  $^3J = 15.7$  Hz,  $^3J = 7.0$  Hz, 1H, CH=CHCH(O)), 6.18 (dd,  $^3J = 15.7$  Hz,  $^3J = 7.7$  Hz, 1H, CH=CHCH(O)), 4.26 (quint,  $^3J = 6.2$  Hz, 1H, CHO), 4.08 (dd,  $^2J = 8.2$  Hz,  $^3J = 6.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.59 (dd,  $^2J = 8.2$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.58 (td,  $^3J = 6.9$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 1.41 (s, 3H, Me), 1.34 (s, 3H, Me);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 193.6 (d, CH(O)), 152.9 (d, CH=CHCH(O)), 134.9 (d, CH=CHCH(O)), 109.4 (s, OCO), 73.9 (d, CHO), 68.7 (t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 36.8 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 26.8 (q, Me), 25.4 (q, Me); **GC-MS(EI):**  $t_R = 4.29$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 155 (100), 113 (1), 101 (52), 95 (11), 83 (16), 81 (7), 73 (13), 67 (64), 59 (13).

(*E*)-4-((*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)but-2-enal (8.47 g, 49.7 mmol, 1.00 Äquiv.) wird in 100 ml Ethylacetat gelöst und zur Lösung werden 2.65 g Palladium(II)hydroxid auf Kohle (20% Pd auf Kohle, 4.97 mmol, 0.10 Äquiv.) gegeben. Für 10 min wird Wasser durch die Suspension geblasen und die Reaktionsmischung rührt für 3½ h bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 bar). Die Suspension wird über Celite filtriert und unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt.

**Reinigung:** Das Produkt wurde in hoher Reinheit erhalten und ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

**Ausbeute:** 8.44 g 4-((*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)butanal (farbloses Öl, 49.0 mmol, 99%)

$R_f = 0.63$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 95%;  $[\alpha]_D^{20} = 16.1^\circ$  ( $c = 0.71$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (lit.<sup>[146]</sup>:  $16.0^\circ$ );  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 9.76 (t,  $^3J = 1.6$  Hz, 1H, CH(O)), 3.98-4.09 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.51 (t,  $^3J = 7.3$  Hz, 1H, CHO), 2.49 (tt,  $^3J = 7.2$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})$ ), 1.45-1.80 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})$ ), 1.39 (s, 3H, Me), 1.33 (s, 3H, Me);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 202.3 (d, CH(O)), 109.0 (s, OCO), 75.7 (d, CHO), 69.4 (t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 43.7 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})$ ), 33.0 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})$ ), 27.0 (q, Me), 25.8 (q, Me),

18.5 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(O)); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 4.08$  min; m / z (rel. Int. [%]): 157 (100), 129 (1), 115 (1), 97 (29), 83 (5), 79 (44), 72 (46), 67 (21), 59 (18).

*n*-Buthyllithium (2.15 M, 26.5 ml, 60.0 mmol, 1.20 Äquiv.) tropft zu einer -78 °C kalten Lösung von 9.4 ml Diisopropylamin (66.5 mmol, 1.40 Äquiv.) in 150 ml trockenem THF. Im Anschluss werden 30 ml 1-(Trimethylsilyl)diazomethan (60.0 mmol, 1.20 Äquiv.) bei -78 °C zugetropft. Nach 30 min Rühren bei -78 °C tropft eine Lösung aus 8.17 g 4-((*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)butanal (47.5 mmol, 1.00 Äquiv.) in 40 ml trockenem THF zu. Nach weiteren 60 min Rühren bei -78 °C wird die Lösung langsam auf Raumtemperatur gebracht und schließlich für 60 min unter Rückfluss zum Sieden gebracht. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, Wasser hinzugefügt (200 ml) und das zweiphasige Gemisch getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert (3 × 100 ml), die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung gewaschen (200 ml), getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1 + 1% NEt<sub>3</sub>

**Ausbeute:** 6.03 g (*S*)-2,2-Dimethyl-4-(pent-4-ynyl)-1,3-dioxolan (**191**) (farblose Flüssigkeit, 35.9 mmol, 75%)

$R_f = 0.19$  (Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1); **Reinheit:**  $\geq 98\%$ ;  $[\alpha]_D^{20} = 12.6^\circ$  ( $c = 0.78$ , CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 4.09 (quint,  $^3J = 6.2$  Hz, 1H, CHO), 4.03 (dd,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^3J = 6.0$ , 1H, CH<sub>2</sub>O), 3.51 (t,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>O), 2.20-2.25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C≡CH), 1.94 (t,  $^4J = 2.6$  Hz, C≡CH), 1.51-1.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡CH), 1.39 (s, 3H, Me), 1.34 (s, 3H, Me); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 108.7 (s, OCO), 83.9 (s, C≡CH), 75.5 (d, CHO), 69.3 (t, CH<sub>2</sub>O), 68.6 (d, C≡CH), 32.5 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡CH), 26.9 (q, Me), 25.6 (q, Me), 24.7 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡CH), 18.3 (t, CH<sub>2</sub>C≡CH); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 3.74$  min; m / z (rel. Int. [%]): 153 (100), 126 (1), 111 (8), 93 (81), 77 (68), 72 (56), 59 (18), 53 (13).

#### **(*R*)-4-Methylhex-5-en-1-ol (193)**

(-)- $\beta$ -Citronellen (**192**) (50.0 ml, 275 mmol, 1.00 Äquiv.) wird in 600 ml Dichlormethan gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Durch die Lösung wird so lange Ozon geleitet bis durch Dünnschichtchromatographie der komplette Umsatz nachgewiesen ist. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt und die Lösung unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in 300 ml trockenem Methanol aufgenommen. Bei 0 °C erfolgt über

einen Zeitraum von 20 min die Zugabe von 15.6 g Natriumborhydrid (413 mmol, 1.50 Äquiv.). Danach rührt die Lösung für weitere 60 min bei Raumtemperatur. Die Hälfte des Methanols wird unter reduziertem Druck abdestilliert und schließlich wird überschüssiges Borhydrid mit wässriger, ges. Ammoniumchloridlösung (200 ml) und Wasser (200 ml) hydrolysiert. Mit Diethylether (4 × 250 ml) wird die wässrige Lösung extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung (300 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt.

**Reinigung:** Cyclohexan / EtOAc = 6 / 1

**Ausbeute:** 28.6 g (*R*)-4-Methylhex-5-en-1-ol (**193**) (farblose Flüssigkeit, 250 mmol, 91%)

**R<sub>f</sub>** = 0.20 (Cyclohexan / EtOAc = 6 / 1); **Reinheit:** ≥ 98%;  $[\alpha]_D^{20} = -9.9^\circ$  (c = 1.25, CHCl<sub>3</sub>) (lit.<sup>[147]</sup>:  $-7.9^\circ$ ); **ee** ≥ 98% (determined via chiral GC); **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 5.67 (ddd, <sup>3</sup>J = 17.4 Hz, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J = 10.0 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.94 (d, <sup>3</sup>J = 17.2 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.90 (d, <sup>3</sup>J = 10.2 Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 3.60 (t <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 2.11 (sept, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 1H, CHMe), 1.88 (br, 1H, OH), 1.49-1.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 1.29-1.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 0.98 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 3H, Me); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 144.6 (d, CH=CH<sub>2</sub>), 112.8 (t, CH=CH<sub>2</sub>), 63.1 (t, CH<sub>2</sub>OH), 37.7 (d, CHMe), 32.7 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 30.6 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 20.3 (q, Me); **GC-MS(EI):**  $t_R = 2.88$  min; m / z (rel. Int. [%]): 96 (6), 95 (5), 81 (100), 79 (21), 70 (58), 68 (62), 57 (25), 55 (96), 53 (30).

### 2-((*R*)-4-Methylhex-5-ynyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran (**194**)

Zu einer Lösung von 16.6 g (*R*)-4-Methylhex-5-en-1-ol (**193**) (145 mmol, 1.00 Äquiv.) und 17.8 ml 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (196 mmol, 1.35 Äquiv.) werden bei Raumtemperatur 827 mg *p*-Toluolsulfonsäure (4.35 mmol, 0.03 Äquiv.) hinzugefügt. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur werden 880 mg Triethylamin (8.70 mmol, 0.06 Äquiv.) zugetropft und die Lösung wird unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt.

**Reinigung:** Filtration über eine kurze Silikagelsäule: Cyclohexan / EtOAc = 9 / 1

**Ausbeute:** 27.2 g 2-((*R*)-4-Methylhex-5-ynyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran (farblose Flüssigkeit, 138 mmol, 95%)

**R<sub>f</sub>** = 0.49 (Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1); **Reinheit:** 96%;  $[\alpha]_D^{20} = -4.5^\circ$  (c = 2.64, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 5.67 (ddd, <sup>3</sup>J = 17.3 Hz, <sup>3</sup>J = 10.1 Hz,

$^3J = 7.4$  Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.88-4.99 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.56 (t,  $^3J = 3.5$  Hz, 1H, OCHO), 3.82-3.89 (m, 1H), 3.70 (dt,  $^3J = 9.5$  Hz,  $^3J = 7.0$  Hz, 1H), 3.45-3.57 (m, 1H), 3.36 (dt,  $^3J = 9.4$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz, 1H), 2.12 (sept,  $^3J = 6.9$  Hz, 1H, CHMe), 1.47-1.90 (m, 8H), 1.30-1.39 (m, 2H), 0.98 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H, Me);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 144.7 (d, CH=CH<sub>2</sub>), 112.7 (t, CH=CH<sub>2</sub>), 98.9 (d, OCHO), 67.8 (t, CH<sub>2</sub>OTHP), 62.4 (t, CH<sub>2</sub>O), 37.8 (d, CHMe), 33.2 (t, ), 30.9 (t), 27.6 (t), 25.6 (t), 20.3 (q, Me), 19.8 (t); **GC-MS(EI)**: so51141: **Rf**= (Cyclohexan / EtOAc=); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 4.63$  min; m / z (rel. Int. [%]): 112 (2), 111 (2), 101 (12), 97 (21), 85 (100), 81 (14), 67 (17), 55 (62).

2-((*R*)-4-Methylhex-5-enyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran (3.97 g, 20.0 mmol, 1.00) wird in 30 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Eine Lösung von 1.13 ml Brom in 10 ml trockenem Dichlormethan wird bei -78 °C zugetropft. Nach 5 min ist die Reaktion beendet und überschüssiges Brom wird durch Zugabe von wässriger, ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (20 ml) reduziert. Das zweiphasige Gemisch wird getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert (3 × 20 ml). Die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt.

**Reinigung:** Das Produkt wurde in hoher Reinheit erhalten und ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

**Ausbeute:** 6.64 g 2-((4*R*)-5,6-Dibromo-4-methylhexyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran (gelbes Öl, 18.5 mmol, 93%)

**R<sub>f</sub>** = 0.36 (Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1); **Reinheit:** 90%;  $[\alpha]_D^{20} = 1.4$  ° (c = 2.76, CHCl<sub>3</sub>); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 6.55$  min; m / z (rel. Int. [%]): 357 (3), 257 (4), 175 (12), 135 (7), 121 (2), 101 (6), 95 (44), 85 (100), 55 (28).

Zu einer -78 °C kalten Suspension aus 1.80 g Natriumamid (46.3 mmol, 2.50 Äquiv.) in 20 ml trockenem THF werden 6.64 g 2-((4*R*)-5,6-Dibromo-4-methylhexyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran (18.5 mmol, 1.00 Äquiv.) in 20 ml trockenem THF rasch hinzugegeben. Das Gemisch wird langsam auf Raumtemperatur gebracht und für weitere 2 h gerührt. Durch GC-MS-Analyse wird vorwiegend die monobromierte Verbindung nachgewiesen. Schließlich wird die Reaktionsmischung unter Rückfluss für 19 h zum Sieden gebracht. Es erfolgt die Hydrolyse überschüssigen Natriumamids durch Zugabe von Wasser (30 ml). Das zweiphasige Gemisch wird getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert. Die

vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung gewaschen (30 ml), getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt. Schließlich wird der Rückstand über Celite filtriert (Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1) und das Filtrat wird erneut unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt.

**Reinigung:** Kugelrohr-Destillation (100 °C, 0.4 mbar)

**Ausbeute:** 2.21 g 2-((*R*)-4-methylhex-5-ynyloxy)-tetrahydro-2*H*-pyran (**194**) (farblose Flüssigkeit, 11.3 mmol, 61%)

$R_f = 0.19$  (Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1); **Reinheit:**  $\geq 98\%$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -4.5^\circ$  ( $c = 2.64$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 4.53-4.56 (m, 1H, OCHO), 3.79-3.85 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{OTHP}$ ), 3.68-3.76 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{OTHP}$ ), 3.34-3.41 (m, 1H), 2.39-2.47 (m, 1H, *CHMe*), 2.01 (d,  $^4J = 2.5$  Hz,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.43-1.84 (m, 10H), 1.16 (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H, Me);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 98.9 (d, OCHO), 89.0 (s,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 68.5 (d,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 67.4 (t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 62.5 (t,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 33.5 (t), 31.0 (t), 27.6 (t), 25.7 (d, *CHMe*), 25.6 (t), 21.1 (q, Me), 19.8 (t); **GC-MS(EI):**  $t_R = 4.66$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 139 (1), 101 (16), 95 (37), 93 (12), 85 (100), 67 (50), 57 (13), 53 (21).

### ***t*-Butyl(but-3-enyloxy)dimethylsilan (**195**)**

Zu einer eiskalten Lösung bestehend aus 3-Butene-1-ol (6.6 ml, 77.0 mmol, 1.00 Äquiv.) und 12.4 g *t*-Butylchlorodimethylsilan (80.9 mmol, 1.05 Äquiv.) in 80 ml trockenen DMF werden 5.51 g Imidazol (80.9 mmol, 1.05 Äquiv.) hinzugegeben. Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung mit Wasser (130 ml) verdünnt und mit Diethylether extrahiert ( $3 \times 100$  ml). Die vereinigten, organischen Phasen werden nacheinander mit 1 N Salzsäure (100 ml), wässriger, ges. Bicarbonatlösung (100 ml) und wässriger, ges. Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt.

**Reinigung:** Das Produkt wurde in hoher Reinheit erhalten und ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

**Ausbeute:** *t*-Butyl(but-3-enyloxy)dimethylsilan (**195**) (farblose Flüssigkeit, 13.9 g, 74.5 mmol, 97%)

$R_f = 0.53$  (Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1); **Reinheit:**  $\geq 96\%$ ;  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 5.79 (ddt,  $^3J = 17.2$  Hz,  $^3J = 10.3$  Hz,  $^3J = 6.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.05

(ddd,  $^3J = 17.3$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 4.50 (dq,  $^3J = 10.3$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 3.63 (t,  $^3J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 2.25 (ddt,  $^3J = 13.6$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 0.87 (s, 9H,  $\text{CMe}_3$ ), 0.03 (s, 6H,  $\text{SiMe}_2$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 135.5 (d,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 116.4 (t,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 62.9 (t,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 37.6 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 26.0 (q,  $\text{CMe}_3$ ), 18.5 (s,  $\text{CMe}_3$ ), -5.2 (q,  $\text{SiMe}_2$ ); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 3.21$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 145 (4), 131 (5), 129 (85), 115 (9), 101 (100), 89 (35), 73 (56), 59 (27), 57 (9).

### (2-((*R*)-Oxiran-2-yl)ethoxy)(*t*-butyl)dimethylsilan (196)

Zu einer eiskalten Lösung von 38.9 g *t*-Butyl(but-3-enyloxy)dimethylsilan (**195**) (209 mmol, 1.00 Äquiv.) in 500 ml Dichlormethan werden 54.1 g *m*-Chlorperbenzoesäure (313 mmol, 1.50 Äquiv.) gegeben. Die Suspension rührt für 8 h bei Raumtemperatur und wird anschließend mit wässriger, ges.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (300 ml) und wässriger, ges. Bicarbonatlösung (500 ml) versetzt. Das zweiphasige Gemisch wird getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan ( $3 \times 500$  ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges.  $\text{NaHCO}_3$  (300 ml) und wässriger, ges. Kochsalzlösung (300 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt.

**Reinigung:** Das Produkt wurde in hoher Reinheit erhalten und ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

**Ausbeute:** 38.3 g (Oxiran-2-yl)ethoxy)(*t*-butyl)dimethylsilan (farblose Flüssigkeit, 189 mmol, 90%)

$R_f = 0.63$  (Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1); **Reinheit:** 96%.

Zu 38.3 g (Oxiran-2-yl)ethoxy)(*t*-butyl)dimethylsilan (189 mmol, 1.00 Äquiv.), 1.8 ml trockenem THF und 216  $\mu\text{l}$  Essigsäure (3.42 mmol, 0.02 Äquiv.) werden 601 mg (*S,S*)-(-)-*N,N'*-bis(3,5-di-*t*-butylsalicyliden)-1,2-Cyclohexandiaminocobalt(II) (0.946 mmol, 0.005 Äquiv.) gegeben.<sup>[93]</sup> Bei Raumtemperatur erfolgt die rasche Zugabe von 1.80 ml Wasser. Die dunkelrote Reaktionsmischung rührt für weitere 16 h. Anschließen wird ohne Aufarbeitung direkt aufgereinigt.

**Reinigung:** Destillation über eine kurze Destillationsbrücke (45 °C, 0.2 mbar)

**Ausbeute:** 18.1 g (2-((*R*)-Oxiran-2-yl)ethoxy)(*t*-butyl)dimethylsilan (**196**) (farblose Flüssigkeit, 98.5 mmol, 47%)

**Reinheit:**  $\geq 98\%$ ;  $[\alpha]_D^{20} = 12.5^\circ$  ( $c = 1.37$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (lit.<sup>[148]</sup>:  $12.5^\circ$ );  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.77 (dd,  $^3J = 5.5$  Hz,  $^3J = 2.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.76 (d,  $^3J = 5.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.01-3.06 (m, 1H, CHO), 2.77 (dd,  $^3J = 4.7$  Hz,  $^3J = 4.2$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CHO}$ ), 2.50 (dd,  $^3J = 5.0$  Hz,  $^3J = 2.7$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CHO}$ ), 1.73-1.81 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 1.64-1.72 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 0.89 (s, 9H,  $\text{CMe}_3$ ), 0.06 (s, 6H,  $\text{SiMe}_2$ );  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 61.4 (t), 51.4 (d), 48.6 (t), 37.3 (t), 27.3 (q), 19.7 (s), -3.9 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 4.08$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 157 (1), 127 (12), 115 (100), 101 (14), 89 (55), 85 (36), 59 (38), 57 (10).

Das (*S*)-Enantiomer **197** wird mit Hilfe von (*R,R*)-(-)-*N,N'*-bis(3,5-di-*t*-butylsalicyliden)-1,2-Cyclohexandiaminocobalt(II) aus (Oxiran-2-yl)ethoxy(*t*-butyl)dimethylsilan hergestellt.  $[\alpha]_D^{20} = -12.4^\circ$  ( $c = 1.06$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

### **((*S*)-3-Methoxyhex-5-ynyloxy)(*t*-butyl)dimethylsilan (**199**)**

Bei  $-78^\circ\text{C}$  werden 89.3 ml 2.5 M *n*-Butyllithium (223 mmol, 2.50 Äquiv.) zu einer Lösung von 31.5 ml (Trimethylsilyl)acetylen (223 mmol, 2.50 Äquiv.) in 250 ml trockenem THF getropft. Nach weiteren 30 min Rühren bei  $-78^\circ\text{C}$  werden 28.0 ml  $\text{BF}_3 \cdot \text{Diethylether}$  (223 mmol, 2.50 Äquiv.) in 50 ml trockenem THF zugetropft. Direkt im Anschluss erfolgt bei  $-78^\circ\text{C}$  das Zutropfen von 18.1 g (2-((*R*)-Oxiran-2-yl)ethoxy)(*t*-butyl)dimethylsilan (**196**) (98.5 mmol, 1.00 Äquiv.) in 80 ml trockenem THF. Nach 60 min Rühren wird die Reaktionsmischung mit wässriger, ges. Bicarbonatlösung (200 ml) und Wasser (200 ml) hydrolysiert. Das zweiphasige Gemisch wird getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert ( $3 \times 200$  ml). Die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges.  $\text{NaHCO}_3$  (300 ml) und wässriger, ges. Kochsalzlösung (300 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt.

**Reinigung:** Filtration über eine kurze Silikagelsäule: Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1

**Ausbeute:** 24.9 g TMS-geschütztes Alkin (farblose Flüssigkeit, 82.8 mmol, 93%)

$R_f = 0.24$  (Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1); **Reinheit:** 96%;  $[\alpha]_D^{20} = 4.7^\circ$  ( $c = 0.99$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.89-4.00 (m, 2H,  $\text{CHOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.80-3.86 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.44 (br, 1H, OH), 2.48 (dd,  $^2J = 16.7$  Hz,  $^3J = 5.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 2.40 (dd,  $^2J = 16.8$  Hz,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.82-1.89 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 1.69-1.77 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 0.90 (s, 9H,  $\text{CMe}_3$ ), 0.15 (s, 9H,  $\text{SiMe}_3$ ), 0.08 (s, 6H,  $\text{SiMe}_2$ );

**<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 103.5 (s, C≡CSiMe<sub>3</sub>), 86.9 (s, C≡CSiMe<sub>3</sub>), 70.2 (d, CHOH), 62.2 (t, CH<sub>2</sub>OTBS), 37.3 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OTBS), 28.5 (t, CH<sub>2</sub>C≡C), 25.8 (q, CMe<sub>3</sub>), 19.6 (s, CMe<sub>3</sub>), 0.1 (q, SiMe<sub>3</sub>), -5.5 (q, SiMe<sub>2</sub>); **GC-MS(EI)**:  $t_R$  = 5.53 min; m / z (rel. Int. [%]): 261 (2), 189 (22), 157 (3), 147 (36), 131 (100), 105 (20), 89 (21), 73 (64), 59 (16).

Zu einer Lösung von 13.5 g des TMS-geschützten Alkins (13.5 g, 67.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in 200 ml Methanol werden 4.0 g Kaliumcarbonat bei Raumtemperatur hinzugegeben. Nach 5 h Rühren wird die Reaktion durch Hinzufügen von wässriger, ges. Ammoniumchloridlösung (175 ml) und Wasser (175 ml) gestoppt. Das zweiphasige Gemisch wird getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert (3 × 200 ml). Die vereinigten, organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung (150 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt.

**Reinigung:** Filtration über eine kurze Silikasäule: Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1

**Ausbeute:** 12.7 g ((*S*)-3-Hydroxyhex-5-ynyloxy)(*t*-butyl)dimethylsilan (farblose Flüssigkeit, 56.0 mmol, 84%)

$R_f$  = 0.17 (Cyclohexan / Diethylether = 1 / 1); **Reinheit:** ≥ 98%;  $[\alpha]_D^{20}$  = -0.6 ° (c = 1.59, CHCl<sub>3</sub>); **ee** ≥ 98% (bestimmt mittels NMR-Analyse des korrespondierenden Mosher-Esters); **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 3.95-4.02 (m, 1H, CHOMe), 3.91 (quint, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OTBS), 3.82 (td, <sup>3</sup>J = 9.7 Hz, <sup>3</sup>J = 3.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OTBS), 3.56 (s, 1H, OH), 2.42 (ddd, <sup>2</sup>J = 16.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, <sup>3</sup>J = 2.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C≡CH), 2.36 (ddd, <sup>2</sup>J = 16.7 Hz, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, <sup>3</sup>J = 2.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C≡CH), 2.01 (t, <sup>4</sup>J = 2.4 Hz, 1H, C≡CH), 1.70-1.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OTBS), 0.89 (s, 9H, CMe<sub>3</sub>), 0.07 (s, 6H, SiMe<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 81.2 (s, C≡CH), 70.4 (d, CHOH), 70.4 (d, C≡CH), 62.4 (t, CH<sub>2</sub>OTBS), 37.3 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OTBS), 27.2 (t, CH<sub>2</sub>C≡CH), 26.0 (q, CMe<sub>3</sub>), 18.2 (s, CMe<sub>3</sub>), -5.5 (q, SiMe<sub>2</sub>); **GC-MS(EI)**:  $t_R$  = 4.68 min; m / z (rel. Int. [%]): 189 (45), 171 (14), 145 (9), 131 (76), 115 (5), 105 (82), 89 (17), 75 (100), 59 (12).

Zu einer eiskalten Suspension aus in Pentan gewaschenem Natriumhydrid (3.02 g, 75.5 mmol, 1.50 Äquiv.) und 12.5 ml Methyljodid (201 mmol, 4.00 Äquiv.) in 50 ml trockenem THF werden 11.5 g ((*S*)-3-Hydroxyhex-5-ynyloxy)(*t*-butyl)dimethylsilan (50.4 mmol, 1.00 Äquiv.) in 20 ml trockenem THF zugetropft. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wird überschüssiges Natriumhydrid mit wässriger, ges. Ammoniumchloridlösung (50 ml) und Wasser (50 ml) hydrolysiert. Das zweiphasige Gemisch wird getrennt und die wässrige Phase

wird mit Diethylether extrahiert ( $3 \times 100$  ml). Die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingengt.

**Reinigung:** Cyclohexan / Diethylether = 9 / 1

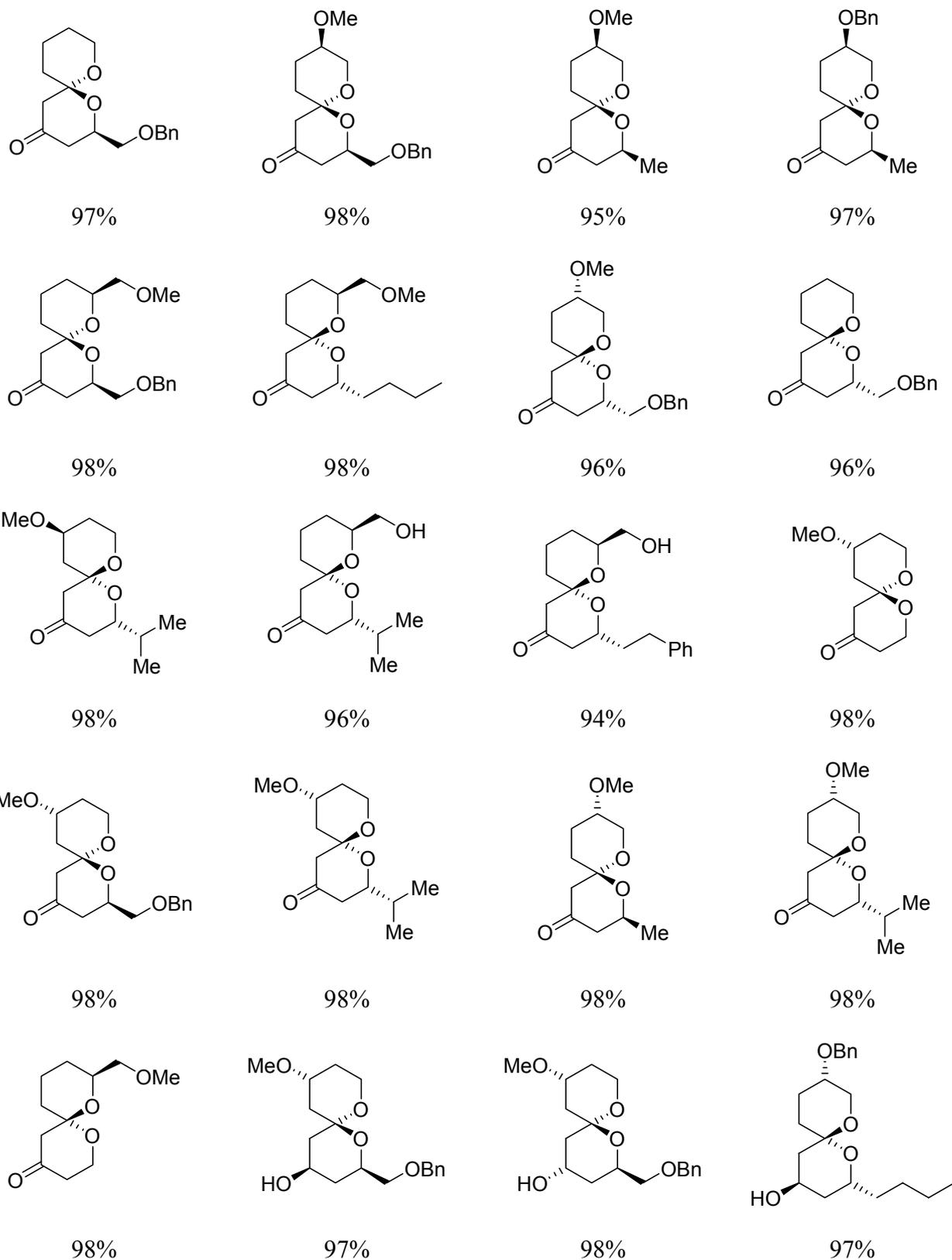
**Ausbeute:** 11.6 g ((*S*)-3-methoxyhex-5-ynyloxy)(*t*-butyl)dimethylsilan (**199**) (farblose Flüssigkeit, 47.8 mmol, 95%)

$R_f = 0.33$  (Cyclohexan / Diethylether = 98 / 2); **Reinheit:**  $\geq 98\%$ ;  $[\alpha]_D^{20} = 37.0^\circ$  ( $c = 2.31$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.70 (dd,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^3J = 5.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.65 (dd,  $^2J = 10.0$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 3.47 (ddt,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz,  $^3J = 5.1$  Hz, 1H,  $\text{CHOMe}$ ), 3.56 (s, 3H, OMe), 2.42 (dd,  $^3J = 5.9$  Hz,  $^3J = 2.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 2.39 (dd,  $^3J = 4.9$  Hz,  $^3J = 2.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.96 (t,  $^4J = 1.96$  Hz, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.70-1.82 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 0.86 (s, 9H,  $\text{SiCMe}_3$ ), 0.02 (s, 6H,  $\text{SiMe}_2$ );  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 81.0 (s,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 76.0 (d,  $\text{CHOH}$ ), 70.0 (d,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 59.4 (t,  $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 57.2 (q, OMe), 37.1 (t,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$ ), 26.0 (q,  $\text{CMe}_3$ ), 23.3 (d,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 18.3 (s,  $\text{CMe}_3$ ), -5.3 (q,  $\text{SiMe}_2$ ), -5.3 (q,  $\text{SiMe}_2$ ); **GC-MS(EI):**  $t_R = 4.60$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 203 (17), 185 (13), 145 (19), 119 (70), 105 (4), 89 (100), 73 (25), 59 (17), 57 (7).

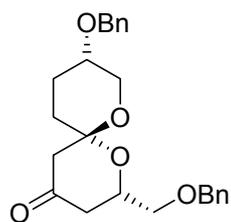
Das (*R*)-Enantiomer **198** wird ausgehend von (2-((*S*)-Oxiran-2-yl)ethoxy)(*t*-butyl)dimethylsilan (**197**) dargestellt.  $[\alpha]_D^{20} = -36.2^\circ$  ( $c = 1.52$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

## 5.5.3 Die Bibliothek

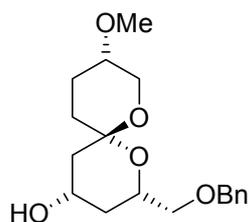
Tabelle: Überblick über die gesamte Bibliothek mit Reinheitsangabe (bestimmt durch GC-MS, LC-MS und  $^1\text{H-NMR}$ ).



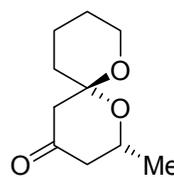




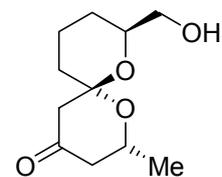
91%



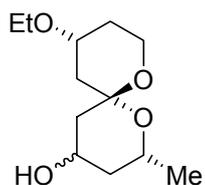
94%



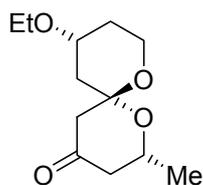
92%



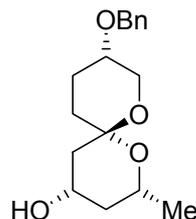
93%



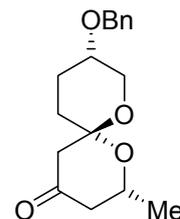
98%



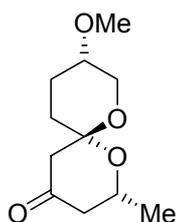
96%



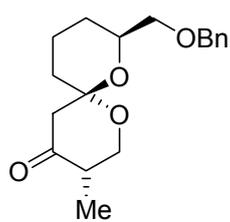
96%



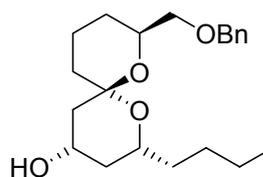
92%



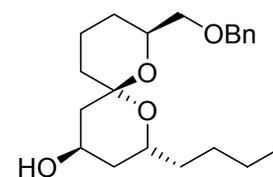
95%



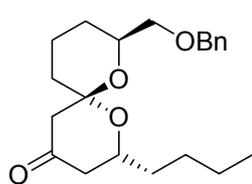
92%



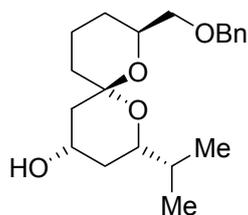
94%



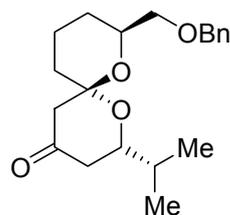
95%



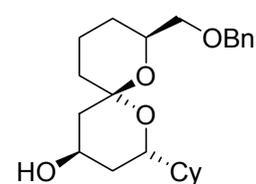
96%



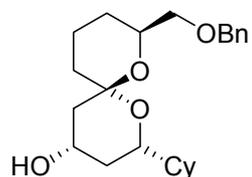
95%



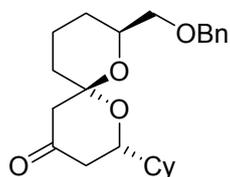
95%



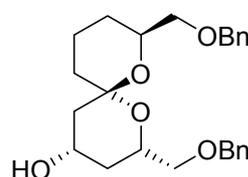
95%



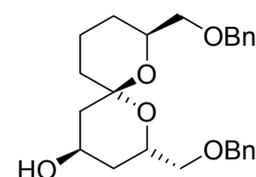
98%



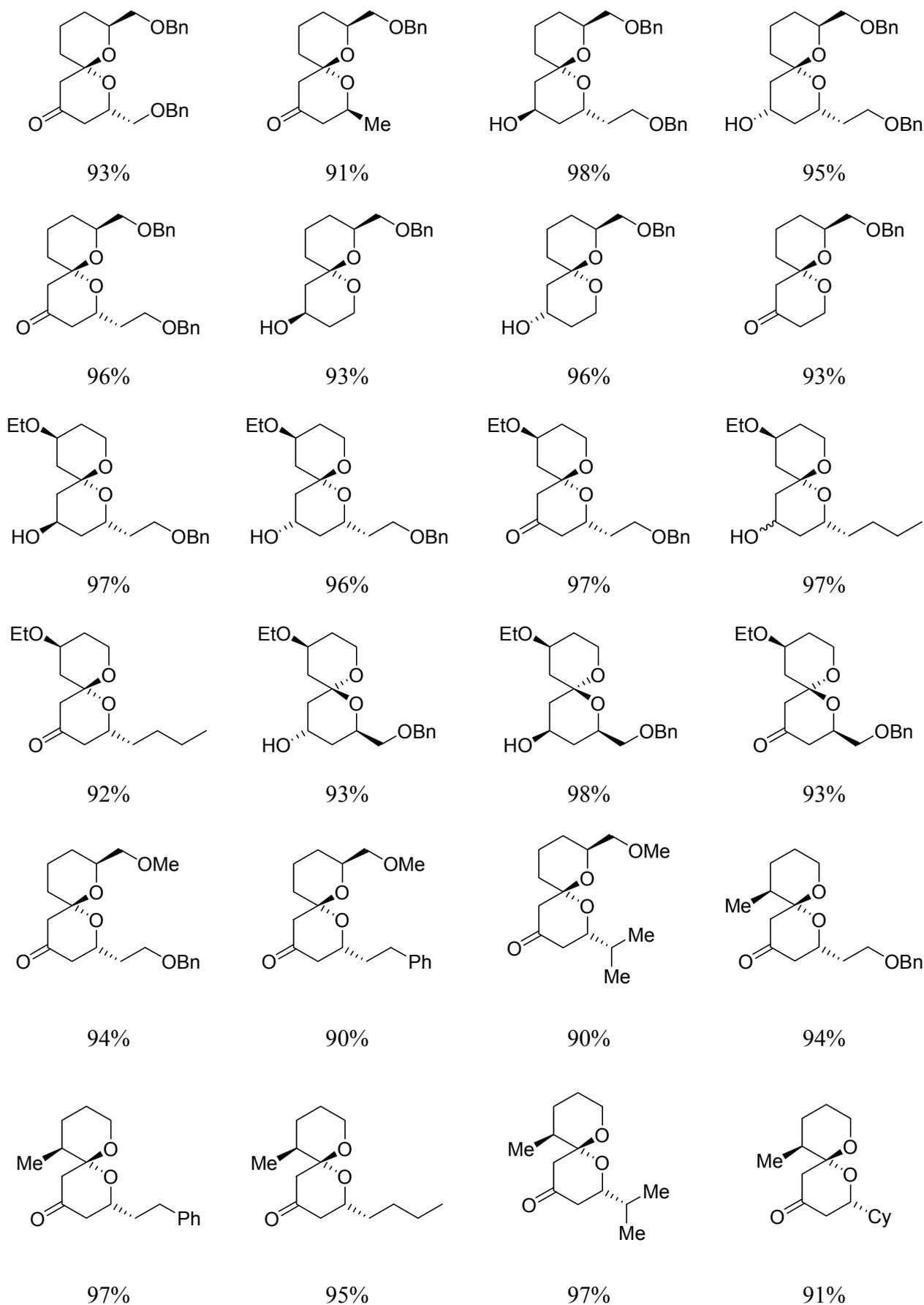
97%

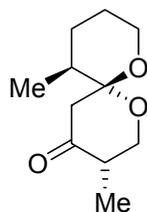


93%

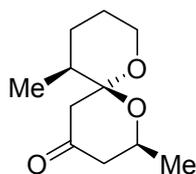


96%

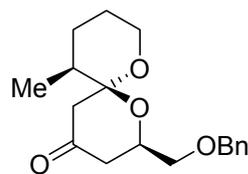




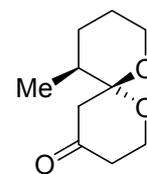
90%



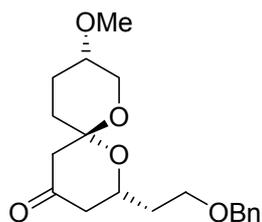
95%



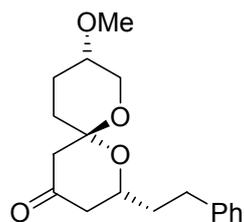
92%



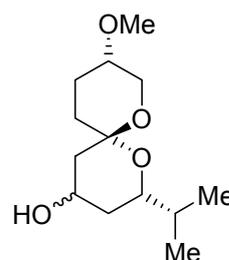
94%



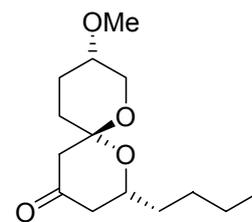
95%



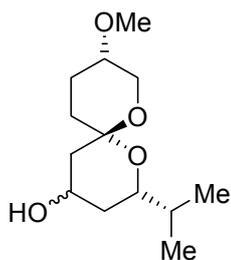
93%



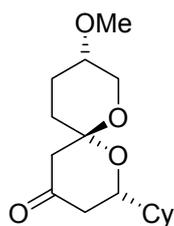
93%



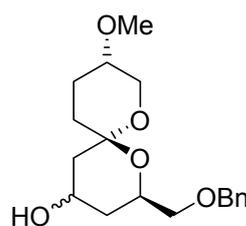
92%



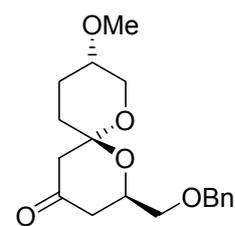
97%



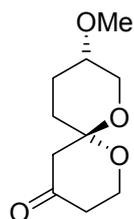
91%



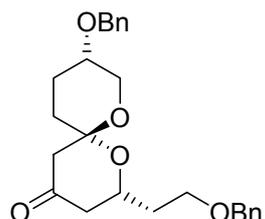
98%



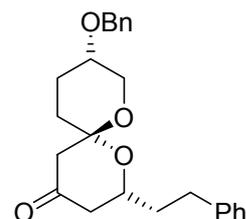
92%



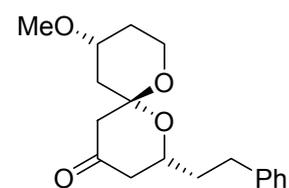
95%



90%

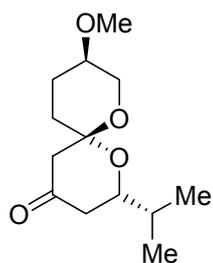


94%

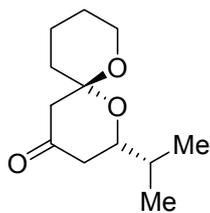


94%

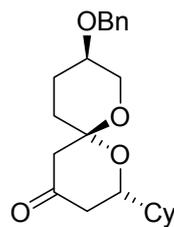




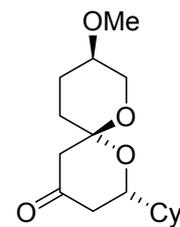
91%



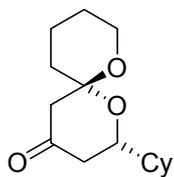
91%



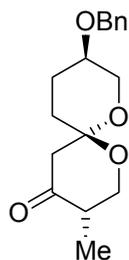
94%



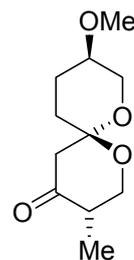
97%



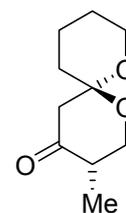
94%



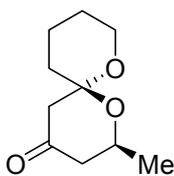
91%



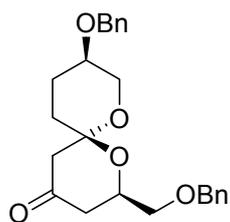
91%



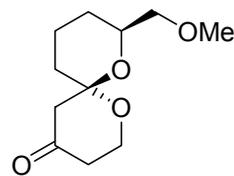
97%



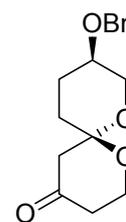
97%



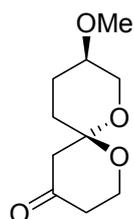
92%



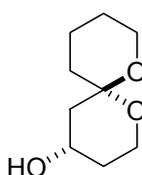
94%



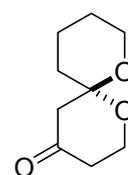
97%



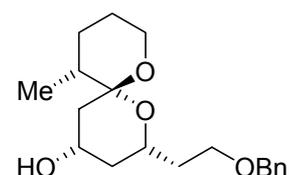
96%



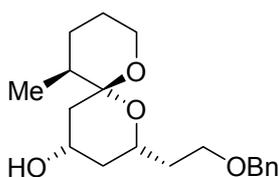
96%



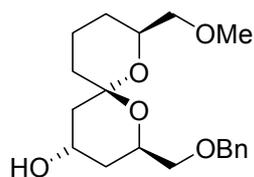
91%



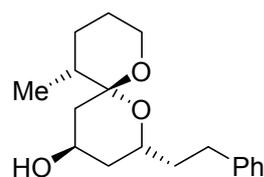
96%



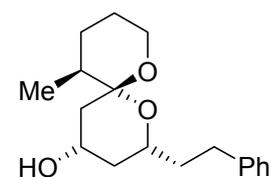
95%



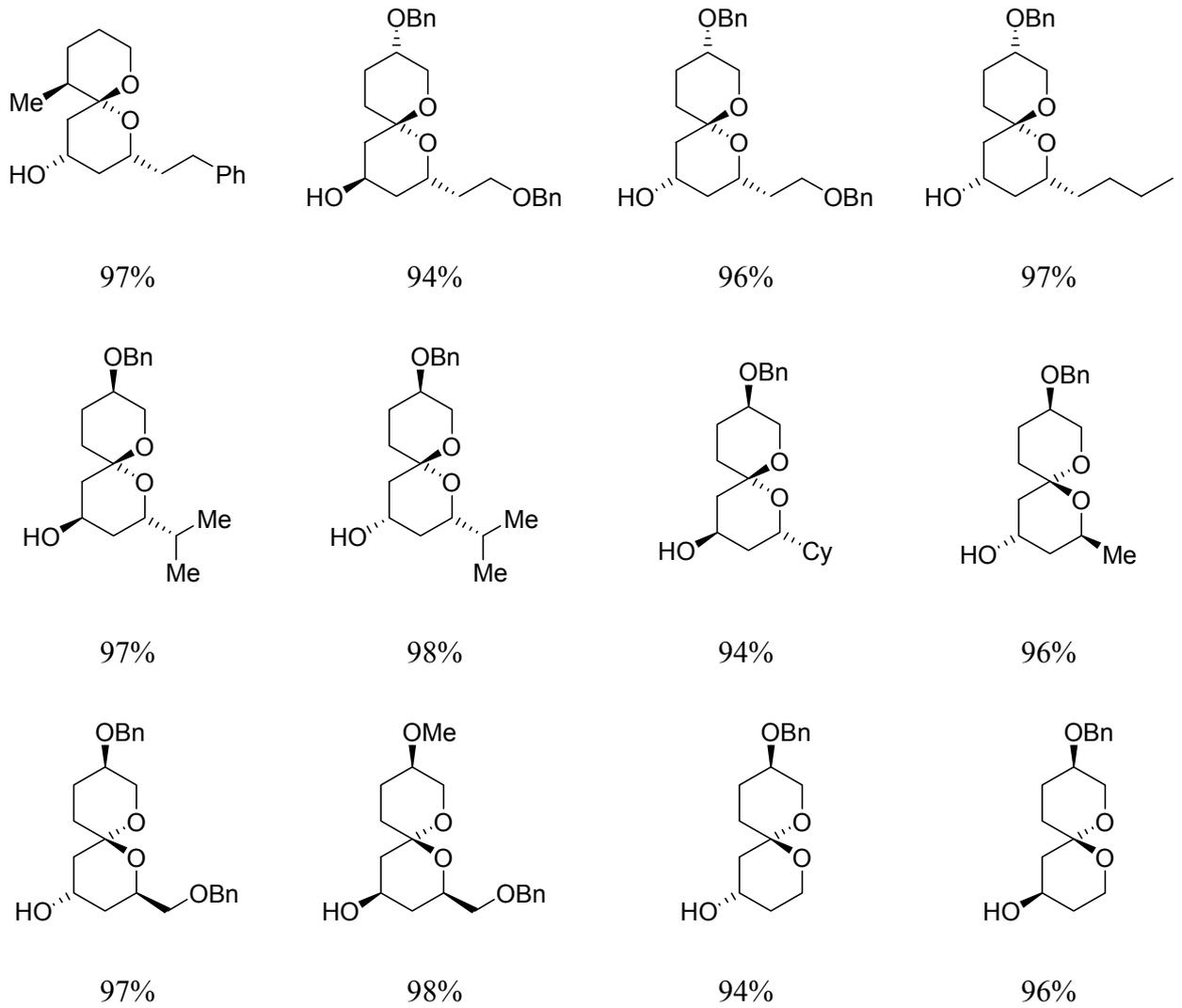
95%

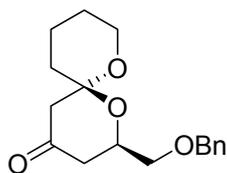


96%

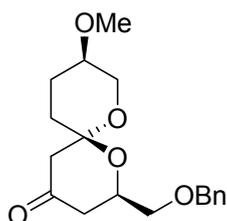


95%

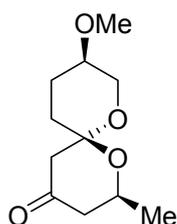


**(2*R*,6*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

**Ausbeute:** 70.0 mg (0.241 mmol, 27%); **R<sub>f</sub>** = 0.37 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 97%;  $[\alpha]_D^{20} = -55.7^\circ$  (*c* = 2.74, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.24-7.36 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.64 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.3 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.60 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.3 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.09 (ddt, <sup>3</sup>*J* = 11.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.4 Hz, 1H), 3.55-3.64 (m, 4H), 2.29-2.46 (m, 4H), 1.91 (ddt, <sup>2</sup>*J* = 26.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 13.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.3 Hz, 1H), 1.82-1.87 (m, 1H), 1.45-1.66 (m, 4H); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 206.0 (s), 138.2 (s), 128.5 (d), 127.8 (d), 127.6 (d), 99.2 (s), 73.5 (t), 72.2 (t), 68.6 (d), 61.2 (t), 52.0 (t), 43.2 (t), 34.8 (t), 24.5 (t), 18.8 (t); **GC-MS(EI):** *t<sub>R</sub>* = 7.26 min; *m/z* (rel. Int. [%]): 290 (11) [M<sup>+</sup>], 192 (16), 169 (56), 151 (3), 140 (7), 125 (100), 107 (8), 91 (99) [Bn<sup>+</sup>], 65 (14); **HR-MS(EI):** ber. für C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> 290.1518, gem. 290.1533 [M]<sup>+</sup>.

**(2*R*,6*R*,9*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-9-methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

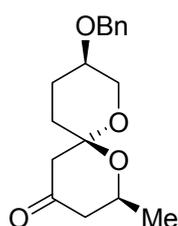
**Ausbeute:** 82.2 mg (0.257 mmol, 29%); **R<sub>f</sub>** = 0.36 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 98%;  $[\alpha]_D^{20} = -38.2^\circ$  (*c* = 2.85, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.23-7.34 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.61 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.3 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.56 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.3 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.01-4.08 (m, 1H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.61 (dd, <sup>3</sup>*J* = 10.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.8 Hz, 1H), 3.54 (dd, <sup>3</sup>*J* = 10.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.8 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.24-3.33 (m, 2H), 2.46 (dd, <sup>3</sup>*J* = 14.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 11.5 Hz, 1H), 2.29-2.44 (m, 2H), 1.60-2.02 (m, 4H), 1.56 (ddd, <sup>3</sup>*J* = 13.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 13.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.5 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 205.5 (s), 138.1 (s), 127.8 (d), 127.7 (d), 127.7 (d), 98.6 (s), 73.8 (d), 73.6 (t), 71.9 (t), 68.8 (d), 62.9 (t), 56.5 (q), 50.8 (t), 43.1 (t), 33.9 (t), 25.1 (t); **GC-MS(EI):** *t<sub>R</sub>* = 7.63 min; *m/z* (rel. Int. [%]): 320 (4) [M<sup>+</sup>], 199 (27), 169 (4), 129 (20), 111 (13), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>], 71 (17), 58 (11); **HR-MS(EI):** ber. für C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> 320.1624, gem. 320.1619 [M]<sup>+</sup>.

**(2*S*,6*R*)-2-Methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

**Ausbeute:** 67.1 mg (0.313 mmol, 36%); **R<sub>f</sub>** = 0.49 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 95%;  $[\alpha]_D^{20} = -38.3^\circ$  (*c* = 3.89, CHCl<sub>3</sub>); *dr* = 71 / 29; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 3.97 (dtd, <sup>2</sup>*J* = 17.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.8 Hz, 1H), 3.64-3.71 (m, 1H), 3.31 (s, 3H,

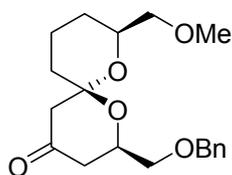
OCH<sub>3</sub>), 3.18-3.27 (m, 2H), 2.25-2.48 (m, 3H), 2.14 (dd, <sup>3</sup>J = 14.2 Hz, <sup>3</sup>J = 11.4 Hz, 1H), 1.68-2.00 (m, 3H), 1.53 (td, <sup>3</sup>J = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, 1H), 1.27 (d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 205.6 (s), 98.4 (s), 73.9 (d), 65.5 (d), 62.8 (t), 56.5 (q), 50.6 (t), 48.4 (t), 34.1 (t), 25.0 (t), 21.6 (q); **GC-MS(EI)**: t<sub>R</sub> = 5.31 min; m/z (rel. Int. [%]): 214 (15) [M<sup>+</sup>], 199 (1) [M<sup>+</sup>-Me], 184 (44), 155 (4), 139 (19), 126 (100), 96 (18), 84 (49), 58 (33); **HR-MS(EI)**: ber. für C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> 214.1205, gem. 214.1186 [M]<sup>+</sup>.

**(2S,6R,9R)-9-(Benzyloxy)-2-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



**Ausbeute:** 79.9 mg (0.275 mmol, 31%); **R<sub>f</sub>** = 0.35 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 97%; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -53.4 ° (c = 2.91, CHCl<sub>3</sub>); **dr** = 90 / 10; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.23-7.39 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.57 (d, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.50 (d, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.00 (dtd, <sup>2</sup>J = 17.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz, 1H), 3.67 (ddd, <sup>3</sup>J = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, <sup>3</sup>J = 2.1 Hz, 1H), 3.42-3.51 (m, 1H), 3.33 (t, <sup>3</sup>J = 10.3 Hz, 1H), 2.28-2.40 (m, 3H), 2.17 (dd, <sup>3</sup>J = 14.2 Hz, <sup>3</sup>J = 11.2 Hz, 1H), 1.82-2.01 (m, 3H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.30 (d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 205.7 (s), 138.4 (s), 128.6 (d), 127.9 (d), 127.8 (d), 98.4 (s), 72.1 (d), 70.9 (t), 65.5 (d), 63.1 (t), 50.6 (t), 48.4 (t), 34.2 (t), 25.5 (t), 21.7 (q); **GC-MS(EI)**: t<sub>R</sub> = 7.21 min; m/z (rel. Int. [%]): 290 (3) [M<sup>+</sup>], 260 (6), 229 (5), 203 (20), 169 (10), 139 (6), 126 (49), 105 (10), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>]; **HR-MS(FAB: 3-NBA)**: ber. für C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> 290.1518, gem. 291.1568 [M+H]<sup>+</sup>.

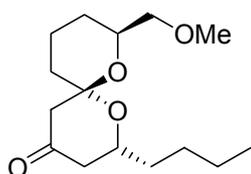
**(2R,6R,8S)-2-((Benzyloxy)methyl)-8-((methoxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



**Ausbeute:** 36.3 mg (0.109 mmol, 12%); **R<sub>f</sub>** = 0.49 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 98%; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -34.7 ° (c = 2.23, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.25-7.37 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.65 (d, <sup>2</sup>J = 12.5 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.60 (d, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.10-4.16 (m, 1H), 3.73-3.79 (m, 1H), 3.63 (dd, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J = 3.7 Hz, 1H), 3.58 (d, <sup>3</sup>J = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.26-3.34 (m, 2H), 2.33-2.49 (m, 4H), 1.96 (ddt, <sup>2</sup>J = 26.6 Hz, <sup>3</sup>J = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J = 4.0 Hz, 1H), 1.84-1.89 (m, 1H), 1.65-1.70 (m, 1H), 1.56-1.62 (m, 1H), 1.48 (ddd, <sup>3</sup>J = 13.4 Hz, <sup>3</sup>J = 13.3 Hz, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, 1H), 1.29 (ddd, <sup>2</sup>J = 25.1 Hz, <sup>3</sup>J = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J = 3.9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 205.9 (s), 139.6 (s), 128.5 (d), 127.8 (d), 127.7 (d), 99.6 (s), 75.9 (t), 73.5

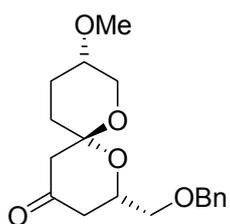
(t), 72.2 (t), 70.0 (d), 68.2 (d), 59.6 (q), 51.7 (t), 43.1 (t), 34.4 (t), 26.64 (t), 18.7 (t); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.53$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 334 (4) [ $M^+$ ], 316 (1), 289 (18), 243 (4) [ $M^+$ -Bn], 213 (49), 169 (15), 91 (100) [ $Bn^+$ ]; **LC-MS(ESI)**:  $t_R = 9.09$  min;  $m/z$ : 335.26 [ $M+H$ ] $^+$ ; **HR-MS(FAB: 3-NBA)**: ber. für  $C_{19}H_{26}O_5$  334.1780, gem. 357.1682 [ $M+Na$ ] $^+$ .

**(2*R*,6*R*,8*S*)-2-Butyl-8-((methoxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

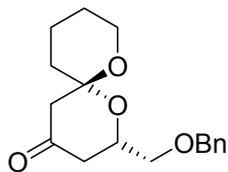


**Ausbeute:** 29.6 mg (0.109 mmol, 12%);  $R_f = 0.43$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 98%;  $[\alpha]_D^{20} = -44.8^\circ$  ( $c = 2.55$ ,  $CHCl_3$ );  **$^1H$ -NMR** (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 3.85-3.92 (m, 1H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.32 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.27-3.36 (m, 2H), 2.32-2.45 (m, 3H), 2.17 (dd,  $^3J = 14.6$  Hz,  $^3J = 11.3$  Hz, 1H), 1.92 (ddt,  $^2J = 26.8$  Hz,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 4.0$  Hz, 1H), 1.78-1.83 (m, 1H), 1.22-1.69 (m, 11H), 0.91 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ );  **$^{13}C$ -NMR** (125.8 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 206.0 (s), 141.7 (s), 128.5 (t), 128.4 (d), 126.1 (d), 99.4 (q), 75.9 (t), 70.0 (t), 68.3 (t), 59.6 (t), 51.9 (t), 47.1 (t), 37.9 (t), 34.7 (t), 32.0 (t), 26.7 (t), 18.8 (q);  **$^{13}C$ -NMR** (125.8 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 206.4 (s), 99.3 (s), 76.0 (t), 69.9 (d), 68.8 (d), 59.6 (q), 51.9 (t), 47.2 (t), 34.8 (t), 27.9 (t), 26.8 (t), 22.8 (t), 18.8 (t), 14.1 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 6.10$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 270 (1) [ $M^+$ ], 238 (2), 225 (100), 213 (9), 111 (18), 99 (35), 84 (40), 71 (43), 55 (24); **HR-MS(FAB: 3-NBA)**: ber. für  $C_{15}H_{26}O_4$  270.1831, gem. 271.1927 [ $M+H$ ] $^+$ .

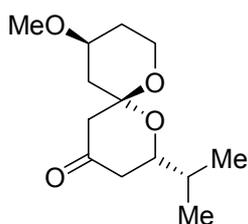
**(2*S*,6*S*,9*S*)-2-((Benzyloxy)methyl)-9-methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



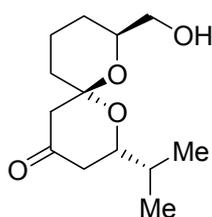
**Ausbeute:** 52.8 mg (0.165 mmol, 19%);  $R_f = 0.40$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 96%;  $[\alpha]_D^{20} = 38.9^\circ$  ( $c = 1.77$ ,  $CHCl_3$ );  **$^1H$ -NMR** (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.28-7.37 (m, 5H,  $5 \times C_{ar}H$ ), 4.64 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 1H,  $CH_2Ph$ ), 4.60 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 1H,  $CH_2Ph$ ), 4.07 (ddd,  $^3J = 11.6$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^3J = 3.9$  Hz, 1H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.64 (dd,  $^3J = 10.6$  Hz,  $^3J = 3.9$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 4.7$  Hz, 1H), 3.36 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.26-3.36 (m, 2H), 2.32-2.52 (m, 4H), 1.95-2.06 (m, 2H), 1.76-1.87 (m, 1H), 1.59 (td,  $^3J = 13.7$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz, 1H);  **$^{13}C$ -NMR** (125.8 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 205.3 (s), 138.1 (s), 128.5 (d), 127.8 (d), 127.7 (d), 98.6 (s), 73.8 (d), 73.8 (t), 72.0 (t), 68.8 (d), 62.9 (t), 56.4 (q), 50.8 (t), 43.1 (t), 33.9 (t), 25.1 (t); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.59$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 320 (5) [ $M^+$ ], 232 (2), 199 (29), 169 (5), 155 (38), 129 (21), 111 (14), 91 (100) [ $Bn^+$ ], 71 (18) ); **HR-MS(FAB: 3-NBA)**: ber. für  $C_{18}H_{26}O_4$  320.1624, gem. 343.1526 [ $M+Na$ ] $^+$ .

**(2S,6S,9S)-2-((Benzyloxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

**Ausbeute:** 64.5 mg (0.222 mmol, 25%);  $R_f = 0.47$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 96%;  $[\alpha]_D^{20} = 54.1^\circ$  ( $c = 2.94$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.23-7.36 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 4.64 (d,  $^2J = 12.3$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.60 (d,  $^2J = 12.3$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.06-4.13 (m, 1H), 3.54-3.64 (m, 4H), 2.28-2.46 (m, 4H), 1.81-1.98 (m, 2H), 1.44-1.65 (m, 4H);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 205.9 (s), 138.2 (s), 128.5 (d), 127.8 (d), 127.6 (d), 99.2 (s), 73.5 (t), 72.3 (t), 68.6 (d), 61.2 (t), 52.0 (t), 43.3 (t), 34.8 (t), 24.5 (t), 18.8 (t); **GC-MS(EI):**  $t_R = 7.21$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 290 (4) [ $\text{M}^+$ ], 272 (1), 192 (8), 140 (5), 125 (85), 107 (6), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ], 65 (14); **HR-MS(FAB: 3-NBA):** ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$  290.1518, gem. 291.1588 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

**(2R,6S,10S)-10-Methoxy-2-(1-(methyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

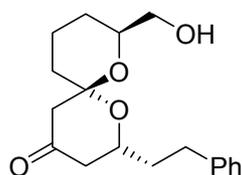
**Ausbeute:** 25.3 mg (0.104 mmol, 12%);  $R_f = 0.40$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 98%;  $[\alpha]_D^{20} = 80.1^\circ$  ( $c = 2.17$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.63 (m, 2H), 3.50-3.57 (m, 2H), 3.36 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.37-2.48 (m, 3H), 2.27 (ddd,  $^3J = 12.7$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz,  $^3J = 1.8$  Hz, 1H), 2.19 (dd,  $^3J = 13.8$  Hz,  $^3J = 11.6$  Hz, 1H), 1.97 (ddd,  $^3J = 12.3$  Hz,  $^3J = 3.9$  Hz,  $^3J = 1.8$  Hz, 1H), 1.77 (sext,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H), 1.43 (ddd,  $^2J = 24.1$  Hz,  $^3J = 12.5$  Hz,  $^3J = 5.1$  Hz, 1H), 1.33 (dd,  $^3J = 11.9$  Hz,  $^3J = 11.5$  Hz, 1H), 1.02 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.93 (d,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ );  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 207.2 (s), 101.9 (s), 75.2 (d), 74.2 (d), 60.8 (t), 56.9 (d), 53.1 (t), 45.9 (t), 42.7 (t), 34.6 (d), 32.4 (t), 19.8 (q), 19.8 (q); **GC-MS(EI):**  $t_R = 5.76$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 242 (4) [ $\text{M}^+$ ], 199 (24) [ $\text{M}^+ - i\text{-Pr}$ ], 167 (51), 155 (25), 131 (30), 123 (100), 112 (66), 97 (50), 71 (31); **HR-MS(FAB: 3-NBA):** ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$  242.1518, gem. 243.1623 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

**(2R,6R,8S)-8-((Hydroxy)methyl)-2-(1-(methyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

**Ausbeute:** 43.5 mg (0.180 mmol, 20%);  $R_f = 0.34$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 96%;  $[\alpha]_D^{20} = 55.5^\circ$  ( $c = 3.99$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.64 (tt,  $^3J = 9.1$  Hz,  $^3J = 3.0$  Hz, 1H), 3.56 (ddd,  $^3J = 11.4$  Hz,  $^3J = 6.9$  Hz,  $^3J = 2.6$  Hz, 1H), 3.50 (dd,  $^3J = 11.7$  Hz,  $^3J = 3.1$  Hz, 1H), 3.43 (dd,  $^3J = 11.7$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H), 2.33-2.41

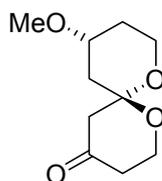
(m, 3H), 2.18 (dd,  $^3J = 14.2$  Hz,  $^3J = 11.4$  Hz, 1H), 2.01 (br, 1H, OH), 1.92 (ddd,  $^2J = 26.6$  Hz,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz, 1H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.76 (sext,  $^3J = 6.8$  Hz, 1H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.45-1.54 (m, 1H), 1.43 (ddd,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz, 1H), 1.26 (ddd,  $^2J = 25.1$  Hz,  $^3J = 13.1$  Hz,  $^3J = 4.0$  Hz, 1H), 1.01 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.91 (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 206.9 (s), 99.2 (s), 73.7 (d), 71.0 (d), 65.9 (t), 51.9 (t), 44.7 (t), 34.9 (t), 33.4 (d), 25.8 (t), 18.5 (t), 18.5 (q), 18.5 (q); **GC-MS(ED)**:  $t_R = 6.53$  min; m/z (rel. Int. [%]): 242 (4) [M<sup>+</sup>], 224 (4) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 211 (64), 199 (71), 155 (31), 128 (35), 113 (59), 97 (100), 69 (48); **HR-MS(FAB: 3-NBA)**: ber. für C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> 242.1518, gem. 243.1612 [M+H]<sup>+</sup>.

**(2R,6R,8S)-8-((Hydroxy)methyl)-2-(2-(phenyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



**Ausbeute:** 14.1 mg (0.046 mmol, 5%); **R<sub>f</sub>** = 0.32 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 94%;  $[\alpha]_D^{20} = 26.2^\circ$  (c = 0.95, CHCl<sub>3</sub>);  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.14-7.30 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 3.89-3.97 (m, 1H), 3.56 (tt,  $^3J = 9.1$  Hz,  $^3J = 2.9$  Hz, 1H), 3.45 (dd,  $^3J = 11.5$  Hz,  $^3J = 3.3$  Hz, 1H), 3.39 (dd,  $^3J = 11.7$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H), 2.91 (ddd,  $^3J = 13.9$  Hz,  $^3J = 10.6$  Hz,  $^3J = 5.3$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 2.68 (ddd,  $^3J = 13.9$  Hz,  $^3J = 10.3$  Hz,  $^3J = 6.2$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 2.41 (s, 2H, C(5)H<sub>2</sub>), 2.38 (dd,  $^3J = 15.2$  Hz,  $^3J = 2.1$  Hz, 1H), 2.23 (dd,  $^3J = 14.1$  Hz,  $^3J = 11.3$  Hz, 1H), 1.82-2.22 (m, 4H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.45 (ddd,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz, 2H), 1.28 (dddd,  $^3J = 12.9$  Hz,  $^3J = 12.9$  Hz,  $^3J = 12.1$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 206.0 (s), 150.2 (s), 128.6 (d), 128.4 (d), 126.1 (d), 99.4 (s), 71.0 (d), 68.5 (d), 65.9 (t), 51.9 (t), 47.1 (t), 37.7 (t), 34.8 (t), 31.9 (t), 25.7 (t), 18.5 (t); **GC-MS(ED)**:  $t_R = 7.53$  min; m/z (rel. Int. [%]): 304 (11) [M<sup>+</sup>], 286 (15) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 273 (56), 199 (26), 174 (10), 155 (23), 128 (37), 117 (47), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>]; **LC-MS(ESI)**:  $t_R = 8.39$  min; m/z: 305.17 [M+H]<sup>+</sup>; **HR-MS(FAB: 3-NBA)**: ber. für C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> 304.1675, gem. 305.1734 [M+H]<sup>+</sup>.

**(6R,10R)-10-Methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

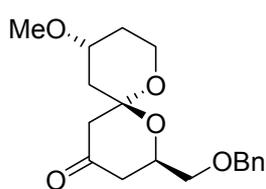


**Ausbeute:** 40.7 mg (0.203 mmol, 23%); **R<sub>f</sub>** = 0.33 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 98%;  $[\alpha]_D^{20} = -1.6^\circ$  (c = 2.51, CHCl<sub>3</sub>);  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 3.96 (dd,  $^3J = 11.2$  Hz,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H, C(2)H<sub>2</sub>), 3.85 (td,  $^3J = 11.6$  Hz,  $^3J = 3.0$  Hz, 1H, C(2)H<sub>2</sub>), 3.72 (dd,

$^3J = 11.3$  Hz,  $^3J = 5.3$  Hz, 1H, C(8)H<sub>2</sub>), 3.65 (ddd,  $^3J = 15.8$  Hz,  $^3J = 11.2$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz, 1H, C(7)H), 3.56 (ddd,  $^3J = 11.5$  Hz,  $^3J = 12.8$  Hz,  $^3J = 2.3$  Hz, 1H, C(8)H<sub>2</sub>), 3.31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.55 (ddd,  $^3J = 14.6$  Hz,  $^3J = 12.2$  Hz,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H, C(3)H<sub>2</sub>), 2.46 (s, 2H, C(5)H<sub>2</sub>), 2.21-2.31 (m, 2H, C(11)H<sub>2</sub>, C(3)H<sub>2</sub>), 1.90-1.97 (m, 1H, C(9)H<sub>2</sub>), 1.42 (ddd,  $^2J = 24.5$  Hz,  $^3J = 12.2$  Hz,  $^3J = 5.2$  Hz, 1H, C(9)H<sub>2</sub>), 1.30 (t,  $^3J = 12.3$  Hz, 1H, C(11)H<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 204.9 (s, C4), 101.2 (s, C6), 72.6 (d, C10), 59.5 (t, C2), 59.1 (t, C8), 55.6 (q, OCH<sub>3</sub>), 52.3 (t, C6), 41.1 (t, C11), 41.1 (t, C3), 31.0 (t, C9); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 5.27$  min; m/z (rel. Int. [%]): 200 (60) [M<sup>+</sup>], 185 (1) [M<sup>+</sup>-Me], 169 (28), 131 (36), 112 (51), 97 (34), 86 (81), 71 (100), 58 (96); **HR-MS(FAB: 3-NBA)**: ber. für C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> 200.1049, gem. 201.1113 [M+H]<sup>+</sup>.

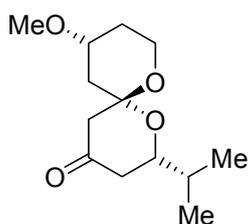
Die Zuordnung der Wasserstoff- und Kohlenstoffatome erfolgte über COSY-, HMQC-, HMBC- und NOE-Spektren.

**(2*R*,6*R*,10*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-10-methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



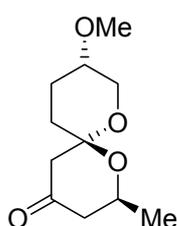
**Ausbeute:** 50.1 mg (0.156 mmol, 18%); **R<sub>f</sub>** = 0.45 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 98%;  $[\alpha]_D^{20} = -50.8^\circ$  (c = 3.02, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.26-7.38 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.63 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.59 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.06 (ddt,  $^3J = 11.8$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz,  $^3J = 3.6$  Hz, 1H, C(2)H), 3.67-3.75 (m, 2H, C(8)H<sub>2</sub>, C(10)H), 3.54-3.62 (m, 3H, C(8)H<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OBn), 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.40-2.48 (m, 3H, C(3)H<sub>2</sub>, C(5)H<sub>2</sub>), 2.34 (dd,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 2.2$  Hz, 1H, C(3)H<sub>2</sub>), 2.32 (ddd,  $^3J = 12.5$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz,  $^3J = 1.8$  Hz, 1H, C(11)H<sub>2</sub>), 1.94-2.00 (m, 1H, C(9)H<sub>2</sub>), 1.43 (ddd,  $^2J = 23.9$  Hz,  $^3J = 12.4$  Hz,  $^3J = 5.3$  Hz, 1H, C(9)H<sub>2</sub>), 1.34 (dd,  $^3J = 12.5$  Hz,  $^3J = 11.2$  Hz, 1H, C(11)H<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 206.2 (s, C4), 139.5 (s, C<sub>ar</sub>), 129.9 (d, C<sub>ar</sub>), 129.2 (d, C<sub>ar</sub>), 129.0 (d, C<sub>ar</sub>), 102.2 (s, C6), 74.9 (t, CH<sub>2</sub>Ph), 74.0 (d, C10), 73.5 (t, CH<sub>2</sub>OBn), 70.0 (d, C2), 60.9 (t, C8), 56.9 (q, OCH<sub>3</sub>), 53.0 (t, C5), 44.5 (t, C3), 42.4 (t, C11), 32.3 (t, C9); **R<sub>f</sub>** (Cyclohexan / EtOAc = ); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.55$  min; m/z (rel. Int. [%]): 320 (1) [M<sup>+</sup>], 305 (1) [M<sup>+</sup>-Me], 288 (2), 199 (20), 182 (36), 167 (37), 155 (29), 123 (82), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>]; **HR-MS(FAB: 3-NBA)**: ber. für C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> 320.1624, gem. 321.1725 [M+H]<sup>+</sup>.

Die Zuordnung der Wasserstoff- und Kohlenstoffatome erfolgte über COSY-, HMQC-, HMBC- und NOE-Spektren.

**(2*R*,6*S*,10*R*)-10-Methoxy-2-(1-(methyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

**Ausbeute:** 33.4 mg (0.138 mmol, 16%);  $R_f = 0.45$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 98%;  $[\alpha]_D^{20} = 56.1^\circ$  ( $c = 1.98$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.63-3.73 (m, 2H, C(8)H<sub>2</sub>, C(10)H), 3.53 (t,  $^3J = 11.0$  Hz, 2H, C(2)H, C(8)H<sub>2</sub>), 3.56 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.37-2.47 (m, 3H, C(5)H<sub>2</sub>, C(3)H<sub>2</sub>), 2.27 (ddd,  $^3J = 12.4$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz,  $^3J = 1.4$  Hz, 1H, C(11)H<sub>2</sub>), 2.19 (dd,  $^3J = 14.2$  Hz,  $^3J = 11.7$  Hz, 1H, C(3)H<sub>2</sub>), 1.94-2.00 (m, 1H, C(9)H<sub>2</sub>), 1.77 (dddd,  $^2J = 13.5$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.43 (ddd,  $^2J = 24.3$  Hz,  $^3J = 12.3$  Hz,  $^3J = 5.1$  Hz, 1H, C(9)H<sub>2</sub>), 1.33 (t,  $^3J = 11.6$  Hz, 1H, C(11)H<sub>2</sub>), 1.02 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.93 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 205.9 (s, C4), 100.5 (s, C6), 73.9 (d, C2), 72.9 (d, C10), 59.5 (t, C8), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 51.8 (t, C5), 44.6 (t, C3), 41.4 (t, C11), 33.3 (d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 31.1 (t, C9), 18.5 (q, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.5 (q, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **GC-MS(EI):**  $t_R = 5.76$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 242 (3) [M<sup>+</sup>], 199 (19) [M<sup>+</sup>-i-Pr], 167 (43), 155 (23), 138 (10), 123 (100), 112 (67), 97 (52), 71 (37); **HR-MS(EI):** ber. für C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> 242.1518, gem. 242.1491 [M]<sup>+</sup>.

Die Zuordnung der Wasserstoff- und Kohlenstoffatome erfolgte über COSY-, HMQC-, HMBC- und NOE-Spektren.

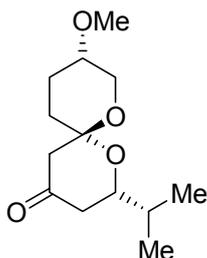
**(2*S*,6*R*,9*S*)-9-Methoxy-2-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

**Ausbeute:** 41.3 mg (0.193 mmol, 22%);  $R_f = 0.49$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 98%;  $[\alpha]_D^{20} = -77.2^\circ$  ( $c = 2.50$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.99 (dtd,  $^2J = 17.6$ ,  $^3J = 6.3$ ,  $^3J = 2.8$  Hz, 1H, C(2)H), 3.69 (d,  $^3J = 12.3$  Hz, 1H, C(8)H<sub>2</sub>), 3.54 (dd,  $^3J = 12.2$  Hz,  $^3J = 1.6$  Hz, 1H, C(8)H<sub>2</sub>), 3.31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.18-3.22 (m, 1H, C(9)H), 2.47 (dd,  $^3J = 14.7$  Hz,  $^3J = 1.9$  Hz, 1H, C(5)H<sub>2</sub>), 2.34 (dt,  $^3J = 14.5$  Hz,  $^3J = 2.2$  Hz, 1H, C(5)H<sub>2</sub>), 2.29 (d,  $^3J = 14.6$  Hz, 1H, C(3)H<sub>2</sub>), 2.15 (dd,  $^3J = 14.3$  Hz,  $^3J = 11.3$  Hz, 1H, C(3)H<sub>2</sub>), 1.94-1.98 (m, 1H, C(10)H<sub>2</sub>), 1.79-1.89 (m, 2H, C(10)H<sub>2</sub>, C(11)H<sub>2</sub>), 1.56-1.63 (m, 1H, C(11)H<sub>2</sub>), 1.28 (d,  $^3J = 6.3$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 205.7 (s, C4), 98.9 (s, C6), 72.3 (d, C9), 65.6 (d, C2), 61.9 (t, C8), 56.1 (q, OCH<sub>3</sub>), 51.1 (t, C5), 48.4 (t, C3), 29.5 (t, C11), 22.1 (t, C10), 21.8 (CHCH<sub>3</sub>); **GC-MS(EI):**  $t_R = 5.31$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 214 (18) [M<sup>+</sup>], 199 (1) [M<sup>+</sup>-Me], 184 (31),

155 (4), 139 (15), 126 (100), 96 (20), 84 (49), 58 (38); **HR-MS(EI)**: ber. für  $C_{11}H_{18}O_4$  214.1205, gem. 214.1178  $[M]^+$ .

Die Zuordnung der Wasserstoff- und Kohlenstoffatome erfolgte über COSY-, HMQC-, HMBC- und NOE-Spektren.

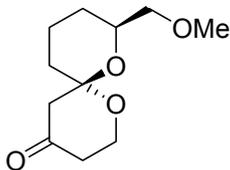
**(2*R*,6*S*,9*S*)-9-Methoxy-2-((methyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



**Ausbeute:** 34.6 mg (0.143 mmol, 16%);  $R_f = 0.46$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 98%;  $[\alpha]_D^{20} = 56.4^\circ$  ( $c = 0.40$ ,  $CHCl_3$ );  **$^1H$ -NMR** (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.63-3.72 (m, 1H, C(8)H), 3.54 (ddd,  $^3J = 11.4$  Hz,  $^3J = 6.9$  Hz,  $^3J = 2.8$  Hz, 1H, C(2)H<sub>2</sub>), 3.34 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.20-3.28 (m, 2H, C(2)H<sub>2</sub>, C(8)H), 2.31-2.41 (m, 3H, C(5)H<sub>2</sub>, C(3)H<sub>2</sub>), 2.17 (dd,  $^3J = 13.7$  Hz,  $^3J = 11.4$  Hz, 1H, C(3)H<sub>2</sub>), 1.92-2.00 (m, 2H, C(10)H<sub>2</sub>, C(11)H<sub>2</sub>), 1.69-1.81 (m, 2H, C(10)H<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.58 (dd,  $^3J = 13.9$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz, 1H, C(11)H<sub>2</sub>), 1.02 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.92 (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);  **$^{13}C$ -NMR** (125.8 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 206.3 (s, C4), 98.2 (s, C1), 74.0 (d, C2), 73.9 (t, C9), 62.9 (t, C8), 56.5 (q, OCH<sub>3</sub>), 51.0 (t, C5), 44.6 (t, C3), 34.3 (t, C11), 33.4 (d, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.2 (t, C10), 18.6 (q, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 5.80$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 242 (3)  $[M^+]$ , 227 (1)  $[M^+ - Me]$ , 212 (41), 199 (19), 167 (8), 154 (68), 128 (12), 112 (100), 97 (40); **HR-MS(EI)**: ber. für  $C_{13}H_{22}O_4$  242.1518, gem. 242.1496  $[M]^+$ .

Die Zuordnung der Wasserstoff- und Kohlenstoffatome erfolgte über COSY-, HMQC- und HMBC-Spektren.

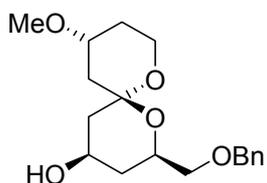
**(6*R*,8*S*)-8-((Methoxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



**Ausbeute:** 46.0 mg (0.215 mmol, 24%);  $R_f = 0.39$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 98%;  $[\alpha]_D^{20} = -60.0^\circ$  ( $c = 2.85$ ,  $CHCl_3$ );  **$^1H$ -NMR** (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.89-4.00 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.27-3.38 (m, 2H), 2.52 (ddd,  $^3J = 14.5$  Hz,  $^3J = 11.9$  Hz,  $^3J = 8.3$  Hz, 1H), 2.44 (d,  $^3J = 14.5$  Hz, 1H), 2.39 (d,  $^3J = 14.5$  Hz, 1H), 2.27-2.33 (m, 1H), 1.87 (ddt,  $^2J = 26.5$  Hz,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz, 1H), 1.77-1.83 (m, 1H), 1.61-1.68 (m, 1H), 1.53-1.59 (m, 1H), 1.43 (td,  $^3J = 13.4$  Hz,  $^3J = 4.7$  Hz, 1H), 1.25 (ddd,  $^2J = 25.3$  Hz,  $^3J = 12.7$  Hz,  $^3J = 3.7$  Hz, 1H);  **$^{13}C$ -NMR** (125.8 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 205.7 (s), 99.9 (s), 75.9 (t), 69.9 (d), 59.6 (d), 58.9 (q), 52.4 (t), 41.1 (t),

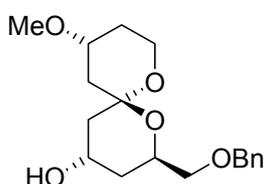
34.5 (t), 26.6 (t), 18.6 (t); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 5.33$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 214 (1) [ $M^+$ ], 183 (1) [ $M^+ - OMe$ ], 169 (100), 125 (54), 112 (18), 97 (17), 84 (28), 71 (34), 55 (22).

**(2R,4R,6S,10R)-2-(Benzyloxy)methyl-10-methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



**Ausbeute:** 9.1 mg (0.028 mmol, 36%);  $R_f = 0.53$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 97%;  $[\alpha]_D^{20} = -19.2^\circ$  (c = 1.48,  $CHCl_3$ );  **$^1H$ -NMR** (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.24-7.37 (m, 5H,  $5 \times C_{ar}H$ ), 4.57 (s, 2H,  $CH_2Ph$ ), 4.11 (dd,  $^2J = 11.2$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz, 1H), 3.78 (dddd,  $^2J = 11.8$  Hz,  $^3J = 5.9$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz,  $^3J = 1.9$  Hz, 1H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.58 (dd,  $^3J = 11.9$  Hz,  $^3J = 12.2$  Hz,  $^3J = 2.3$  Hz, 1H), 3.52 (dd,  $^3J = 10.2$  Hz,  $^3J = 5.9$  Hz, 1H), 3.47 (dd,  $^3J = 10.3$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 3.32 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.13 (ddd,  $^3J = 12.5$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz,  $^3J = 2.0$  Hz, 1H), 2.04 (ddd,  $^3J = 12.6$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz,  $^3J = 1.9$  Hz), 1.91-1.98 (m, 1H), 1.74 (br, 1H, OH), 1.41 (ddd,  $^2J = 23.8$  Hz,  $^3J = 12.6$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 1H), 1.31 (ddd,  $^3J = 12.6$  Hz,  $^3J = 11.0$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 1.24 (dd,  $^2J = 23.3$  Hz,  $^3J = 12.0$  Hz, 1H);  **$^{13}C$ -NMR** (125.8 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 138.6 (s), 128.5 (d), 127.7 (d), 127.6 (d), 99.5 (s), 73.5 (t), 73.2 (t), 72.9 (d), 68.1 (d), 64.6 (d), 59.1 (t), 55.6 (q), 44.8 (t), 41.6 (t), 37.2 (t), 31.6 (t); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.57$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 304 (2) [ $M^+ - H_2O$ ], 272 (10), 201 (22), 183 (26), 169 (64), 151 (78), 129 (28), 107 (17), 91 (100) [ $Bn^+$ ]; **HR-MS(FAB: 3-NBA)**: ber. für  $C_{18}H_{26}O_5$  322.1780, gem. 345.1676 [ $M+Na$ ] $^+$ .

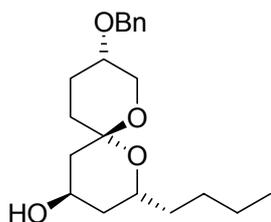
**(2R,4S,6S,10R)-2-(Benzyloxy)methyl-10-methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



**Ausbeute:** 12.0 mg (0.037 mmol, 48%);  $R_f = 0.44$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 98%;  $[\alpha]_D^{20} = -32.7^\circ$  (c = 2.31,  $CHCl_3$ );  **$^1H$ -NMR** (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.24-7.37 (m, 5H,  $5 \times C_{ar}H$ ), 4.58 (s, 2H,  $CH_2Ph$ ), 4.04-4.12 (m, 2H), 3.62-3.78 (m, 3H), 3.50 (d,  $^3J = 4.8$  Hz, 2H,  $BnOCH_2$ ), 3.32 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.19 (br, 1H, OH), 2.09 (ddd,  $^3J = 12.6$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz,  $^3J = 2.0$  Hz, 1H), 1.93-1.99 (m, 1H), 1.89 (ddd,  $^3J = 14.3$  Hz,  $^3J = 2.4$  Hz,  $^3J = 2.4$  Hz, 1H), 1.69-1.76 (m, 1H), 1.64 (dd,  $^3J = 14.1$  Hz,  $^3J = 3.6$  Hz, 1H), 1.54 (ddd,  $^3J = 13.7$  Hz,  $^3J = 12.3$  Hz,  $^3J = 2.9$  Hz, 1H), 1.42 (ddd,  $^2J = 23.9$  Hz,  $^3J = 12.2$  Hz,  $^3J = 5.6$  Hz, 1H), 1.31 (dd,  $^3J = 13.6$  Hz,  $^3J = 11.0$  Hz, 1H);  **$^{13}C$ -NMR** (125.8 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 138.6 (s), 128.5 (d), 127.7 (d), 127.5 (d), 99.9 (s), 73.4 (t), 73.3 (t), 72.3

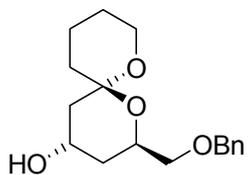
(d), 64.8 (d), 64.2 (d), 60.0 (t), 55.5 (q), 41.5 (t), 40.2 (t), 34.3 (t), 31.4 (t); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.46$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 290 (2), 201 (11), 183 (16), 169 (27), 151 (36), 131 (14), 107 (12), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ]; **HR-MS(FAB: 3-NBA)**: ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_5$  322.1780, gem. 322.1888 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

**(2R,4R,6S,9S)-9-Benzoyloxy-2-butyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



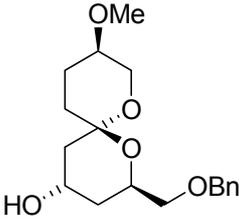
**Ausbeute:** 10.7 mg (0.032 mmol, 59%);  $R_f = 0.40$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 97%;  $[\alpha]_D^{20} = 38.1^\circ$  ( $c = 0.42$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.27-7.38 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 4.61 (d,  $^2J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.54 (d,  $^2J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.01-4.06 (m, 1H), 3.82-3.89 (m, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.42-3.52 (m, 2H), 1.73-1.96 (m, 5H), 1.30-1.65 (m, 10H), 0.91 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.72$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 334 (2) [ $\text{M}^+$ ], 304 (30), 213 (18), 195 (13), 170 (70), 155 (24), 137 (7), 113 (29), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ]; **HR-MS(FAB: 3-NBA)**: ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$  334.2144, gem. 335.2246 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

**(2R,4S,6R)-2-((Benzoyloxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**

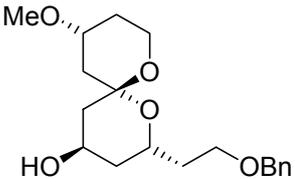


**Ausbeute:** 15.9 mg (0.054 mmol, 45%);  $R_f = 0.40$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 95%;  $[\alpha]_D^{20} = -30.8^\circ$  ( $c = 1.51$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.23-7.36 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 4.63 (d,  $^2J = 12.3$  Hz, h,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.59 (d,  $^3J = 12.6$  Hz, h,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.14 (dddd,  $^2J = 12.1$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz,  $^3J = 2.3$  Hz, 1H), 4.06 (quint,  $^3J = 3.0$  Hz, 1H), 3.73 (ddd,  $^3J = 11.4$  Hz,  $^3J = 11.4$  Hz,  $^3J = 3.0$  Hz, 1H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.54 (d,  $^3J = 4.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 1.81-1.95 (m, 2H), 1.73 (ddd,  $^3J = 13.6$  Hz,  $^3J = 5.1$  Hz,  $^3J = 2.1$  Hz, 1H), 1.44-1.66 (m, 8H);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 138.8 (s), 128.5 (d), 127.6 (d), 127.6 (d), 98.0 (s), 73.5 (t), 67.5 (t), 65.0 (d), 64.2 (d), 61.0 (t), 40.4 (t), 35.3 (t), 34.5 (t), 25.0 (t), 18.6 (t); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.13$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 292 (1) [ $\text{M}^+$ ], 274 (9) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 201 (12) [ $\text{M}^+ - \text{Bn}$ ], 183 (7), 171 (42), 153 (78), 127 (53), 107 (28), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ]; **HR-MS(FAB: 3-NBA)**: ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$  292.1675, gem. 293.1727 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ].

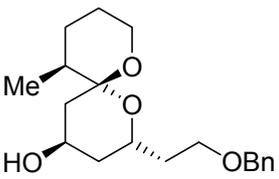
**(2R,4R,6R,9R)-2-((Benzyloxy)methyl)-9-methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**


**Ausbeute:** 16.2 mg (0.050 mmol, 39%); **R<sub>f</sub>** = 0.44 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 98%;  $[\alpha]_D^{20} = -22.8^\circ$  (c = 1.73, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.22-7.35 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.05-4.13 (m, 2H), 3.75 (ddd, <sup>3</sup>J = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz, 1H), 3.53 (d, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, 1H), 3.52 (d, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.23-3.33 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 1H), 1.71-1.83 (m, 4H), 1.67 (d, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz, 1H), 1.62 (dd, <sup>3</sup>J = 10.7 Hz, <sup>3</sup>J = 3.1 Hz, 1H), 1.50-1.59 (m, 2H); **GC-MS(EI):** t<sub>R</sub> = 7.52 min; m/z (rel. Int. [%]): 322 (1) [M<sup>+</sup>], 304 (2) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 216 (10), 201 (15), 183 (24), 157 (27), 129 (24), 107 (26), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>]; **HR-MS(FAB: 3-NBA):** ber. für C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> 322.1780, gem. 323.1875 [M+H]<sup>+</sup>.

**(2R,4R,6R,10R)-2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-10-methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**

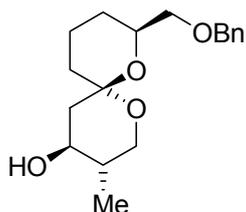

**Ausbeute:** 10.3 mg (0.031 mmol, 35%); **R<sub>f</sub>** = 0.37 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 98%;  $[\alpha]_D^{20} = 79.9^\circ$  (c = 0.50, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.27-7.38 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.54 (d, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.48 (d, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.02-4.11 (m, 2H), 3.65-3.72 (m, 2H), 3.50-3.61 (m, 3H), 3.32 (s, OCH<sub>3</sub>), 2.04 (ddd, <sup>3</sup>J = 12.5 Hz, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, <sup>3</sup>J = 1.9 Hz, 1H), 1.72-1.92 (m, 6H), 1.62 (dd, <sup>3</sup>J = 14.2 Hz, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz, 1H), 1.36-1.48 (m, 2H), 1.30 (dd, <sup>3</sup>J = 12.3 Hz, <sup>3</sup>J = 11.3, 1H); **GC-MS(EI):** t<sub>R</sub> = 7.71 min; m/z (rel. Int. [%]): 318 (1) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 286 (8), 227 (5), 195 (18), 160 (10), 146 (13), 131 (26), 113 (11), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>]; **HR-MS(FAB: 3-NBA):** ber. für C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub> 336.1937, gem. 359.1834 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(2R,4R,6R,11S)-2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-11-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**


**Ausbeute:** 10.1 mg (0.032 mmol, 39%); **R<sub>f</sub>** = 0.36 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 96%;  $[\alpha]_D^{20} = 76.0^\circ$  (c = 0.82, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.25-7.37 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.53 (d, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.49 (d, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.04-4.14 (m, 2H), 3.71 (td, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1H), 3.51-3.65 (m, 3H), 1.72-1.88 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>), 1.59-1.67 (m, 2H), 1.36-1.70 (m, 8H, 3 × CH<sub>2</sub>, 1 × CHCH<sub>3</sub> OH), 0.86 (d, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR**

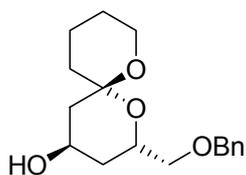
(125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 138.6 (s), 128.5 (d), 127.9 (d), 127.7 (d), 100.4 (s), 73.2 (t), 66.8 (t), 65.3 (d), 60.6 (d), 60.4 (t), 38.8 (d), 38.4 (t), 36.5 (t), 36.1 (t), 26.9 (t), 26.0 (t), 16.9 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R$  = 7.45 min; m / z (rel. Int. [%]): 320 (3) [M<sup>+</sup>], 302 (4) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 251 (7), 212 (25), 146 (77), 124 (24), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>]; **HR-MS(FAB: 3-NBA)**: ber. für C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> 320.1988, gem. 321.2070 [M+H]<sup>+</sup>.

**(3S,4S,6R,8S)-8-((Benzyloxy)methyl)-3-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**

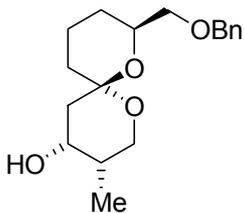


**Ausbeute:** 11.2 mg (0.037 mmol, 49%); **R<sub>f</sub>** = 0.38 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 98%;  $[\alpha]_D^{20}$  = 36.9 ° (c = 1.93, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.26-7.37 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.56 (d, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.53 (d, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 3.94 (tdd, <sup>3</sup>J = 9.4 Hz, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, <sup>3</sup>J = 2.3 Hz, 1H), 3.76-3.79 (m, 1H), 3.63 (t, <sup>3</sup>J = 11.7 Hz, 1H), 3.40-3.48 (m, 3H), 1.98 (dd, <sup>3</sup>J = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J = 2.7 Hz, 1H), 1.87 (ddt, <sup>2</sup>J = 26.7 Hz, <sup>3</sup>J = 12.8 Hz, <sup>3</sup>J = 3.9 Hz, 1H), 1.76-1.85 (m, 1H), 1.51-1.63 (m, 3H), 1.48 (ddd, <sup>3</sup>J = 13.3 Hz, <sup>3</sup>J = 13.3, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 1H), 1.24 (ddd, <sup>2</sup>J = 25.2 Hz, <sup>3</sup>J = 13.0 Hz, <sup>3</sup>J = 3.9 Hz, 1H), 0.91 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 138.5 (s), 128.5 (d), 127.7 (d), 127.6 (d), 99.4 (s), 73.5 (t), 69.2 (d), 68.7 (d), 61.3 (t), 41.3 (t), 26.7 (t), 18.2 (t), 13.2 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R$  = 7.20 min; m / z (rel. Int. [%]): 306 (2) [M<sup>+</sup>], 288 (3) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 197 (16), 185 (21), 167 (37), 141 (10), 123 (22), 113 (10), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>]; **HR-MS(FAB: 3-NBA)**: ber. für C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> 306.3966, gem. 307.1937 [M+H]<sup>+</sup>.

**(2S,4R,6S)-2-((Benzyloxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**

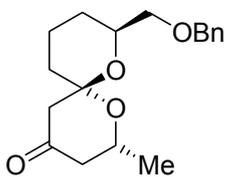


**Ausbeute:** 17.8 mg (0.061 mmol, 55%); **R<sub>f</sub>** = 0.42 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 97%;  $[\alpha]_D^{20}$  = 31.0 ° (c = 1.29, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.25-7.38 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.65 (d, <sup>2</sup>J = 12.5 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.62 (d, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.16 (dddd, <sup>2</sup>J = 12.1 Hz, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, <sup>3</sup>J = 2.3 Hz, 1H), 4.06-4.11 (m, 1H), 3.76 (ddd, <sup>3</sup>J = 12.0 Hz, <sup>3</sup>J = 11.2 Hz, <sup>3</sup>J = 2.3 Hz, 1H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.56 (d, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 1.86-1.97 (m, 1H), 1.87 (d, <sup>3</sup>J = 14.5 Hz, 1H), 1.76 (d, <sup>3</sup>J = 13.5 Hz, 1H), 1.47-1.68 (m, 8H); **GC-MS(EI)**:  $t_R$  = 7.13 min; m / z (rel. Int. [%]): 292 (1) [M<sup>+</sup>], 274 (7) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 201 (10), 171 (38), 153 (73), 127 (48), 107 (25), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>], 55 (15); **HR-MS(FAB: 3-NBA)**: ber. für C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> 292.4675, gem. 293.1737 [M+H]<sup>+</sup>.

**(3*S*,4*R*,6*R*,8*S*)-8-((Benzyloxy)methyl)-3-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**

**Ausbeute:** 8.2 mg (0.027 mmol, 36%); **R<sub>f</sub>** = 0.42 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 98%;  $[\alpha]_D^{20} = 107.1^\circ$  (c = 0.04, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.27-7.37 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.57 (d, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.54 (d, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.18 (dd, <sup>3</sup>J = 11.6 Hz, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, 1H, C(2)H<sub>ax</sub>), 3.94 (ddd, <sup>3</sup>J = 9.3 Hz, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, <sup>3</sup>J = 2.4 Hz, 1H, C(8)H), 3.68-3.71 (m, 1H, C(4)H), 3.43 (dd, <sup>3</sup>J = 10.0 Hz, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.40 (dd, <sup>3</sup>J = 10.0 Hz, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.34 (d, <sup>3</sup>J = 12.0 Hz, 1H, C(2)H<sub>eq</sub>), 1.88 (ddt, <sup>2</sup>J = 26.7 Hz, <sup>3</sup>J = 13.4 Hz, <sup>3</sup>J = 4.0 Hz, 1H), 1.80 (dd, <sup>3</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz, 1H, C(3)H), 1.80 (br, OH), 1.73 (dd, <sup>3</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 2.2 Hz, 1H), 1.57-1.65 (m, 4H), 1.43 (ddd, <sup>3</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, 1H), 1.24 (ddd, <sup>2</sup>J = 25.2 Hz, <sup>3</sup>J = 12.5 Hz, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz, 1H, C(9)H<sub>2</sub>), 1.06 (d, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **GC-MS(EI):** t<sub>R</sub> = 7.26 min; m / z (rel. Int. [%]): 306 (1) [M<sup>+</sup>], 288 (2) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 197 (15), 185 (19), 167 (36), 141 (10), 123 (22), 107 (9), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>].

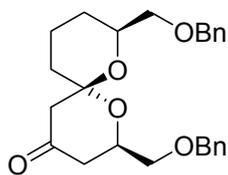
Die Zuordnung der Protonen erfolgte mittels COSY- und NOE-Spektren.

**(2*R*,6*R*,8*S*)-8-((Benzyloxy)methyl)-2-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

**Ausbeute:** 38.0 mg (0.125 mmol, 14%); **R<sub>f</sub>** = 0.46 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 98%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.22-7.34 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.50 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.05 (dtd, <sup>2</sup>J = 17.6 Hz, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz, 1H, C(2)H), 3.74 (dtd, <sup>3</sup>J = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, <sup>3</sup>J = 2.1 Hz, 1H, C(8)H), 3.40 (dd, <sup>3</sup>J = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.36 (dd, <sup>3</sup>J = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.41 (dd, <sup>3</sup>J = 14.4 Hz, <sup>3</sup>J = 1.6 Hz, 1H, C(5)H<sub>2</sub>), 2.35 (ddd, <sup>3</sup>J = 14.3 Hz, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, 1H, C(3)H<sub>2</sub>), 2.34 (dd, <sup>3</sup>J = 14.6 Hz, <sup>4</sup>J = 0.8 Hz, 1H, C(5)H<sub>2</sub>), 2.15 (dd, <sup>3</sup>J = 14.3 Hz, <sup>3</sup>J = 11.3 Hz, 1H, C(3)H<sub>2</sub>), 1.92 (ddd, <sup>2</sup>J = 26.7 Hz, <sup>3</sup>J = 13.4 Hz, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz, 1H, C(11)H<sub>2</sub>), 1.76-1.83 (m, 1H, C(10)H<sub>2</sub>), 1.57-1.68 (m, 2H, C(9)H<sub>2</sub>, C(11)H<sub>2</sub>), 1.44 (ddd, <sup>3</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, 1H, C(10)H<sub>2</sub>), 1.28 (d, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) 1.22 (td, <sup>3</sup>J = 12.4 Hz, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz, 1H, C(9)H<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 206.1 (s, C4), 138.5 (s, C<sub>ar</sub>), 128.4 (d, C<sub>ar</sub>), 127.6 (d, C<sub>ar</sub>), 127.6 (d, C<sub>ar</sub>), 99.4 (s, C6), 73.5 (t, PhCH<sub>2</sub>), 73.4 (t, BnOCH<sub>2</sub>), 70.1 (d, C8), 65.0 (d, C2), 51.6 (t, C5), 48.5 (t, C3), 34.6 (t, C10), 26.9 (t, C9), 21.8 (q, CH<sub>3</sub>), 18.7 (t, C11); **GC-MS(EI):** t<sub>R</sub> = 7.07 min; m / z (rel. Int. [%]): 304 (2) [M<sup>+</sup>], 213 (8)[M<sup>+</sup>-Bn], 196 (24), 183 (43), 160 (6), 139 (19), 113 (18), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>], 71 (19).

Die Zuordnung der Wasserstoff- und Kohlenstoffatome erfolgte über COSY-, HMQC-, HMBC- und NOE-Spektren.

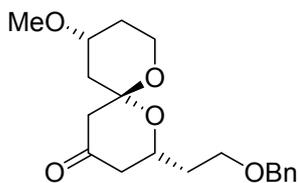
**(2R,6S,8S)-2,8-Bis[(benzyloxy)methyl]-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



**Ausbeute:** 77.1 mg (0.188 mmol, 21%);  $R_f = 0.36$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 91%;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.21-7.35 (m, 10H,  $10 \times \text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 4.62 (d,  $^2J = 12.3$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.57 (d,  $^2J = 12.3$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.50 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.10-4.18 (m, 1H, C(2)H), 3.76-3.84 (m, 1H, C(8)H), 3.60 (dd,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 3.8$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.55 (dd,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz, 1H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 3.35-3.44 (m, 2H,  $\text{BnOCH}_2$ ), 2.30-2.49 (m, 4H, C(3)H<sub>2</sub>, C(5)H<sub>2</sub>), 1.81-2.01 (m, 2H, C(10)H<sub>2</sub>, C(11)H<sub>2</sub>), 1.57-1.70 (m, 2H, C(9)H<sub>2</sub>, C(10)H<sub>2</sub>), 1.46 (td,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz, 1H, C(11)H<sub>2</sub>), 1.21-1.32 (m, 1H, C(9)H<sub>2</sub>);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 205.8 (s, C4), 138.5 (s,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.2 (s,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.5 (d,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.4 (d,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.7 (d,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.6 (d,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.5 (d,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 99.5 (s, C6), 73.4 (t,  $\text{PhCH}_2$ ), 73.4 (t,  $\text{PhCH}_2$ ), 73.2 (t,  $\text{BnOCH}_2$ ), 72.1 (t,  $\text{BnOCH}_2$ ), 70.1 (d, C2), 68.2 (d, C8), 51.7 (t, C5), 43.1 (t, C3), 34.3 (t, C11), 26.7 (t, C9), 18.7 (t, C10); **GC-MS(EI):**  $t_R = 10.11$  min; m / z (rel. Int. [%]): 319 (1) [ $\text{M}^+ - \text{Bn}$ ], 303 (1), 285 (3), 273 (4), 157 (6), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ].

Die Zuordnung der Wasserstoff- und Kohlenstoffatome erfolgte über COSY-, HMQC- und HMBC-Spektren.

**(2R,6S,10R)-2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-10-methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

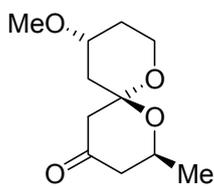


**Ausbeute:** 57.8 mg (0.173 mmol, 20%);  $R_f = 0.31$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 95%;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.26-7.37 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 4.52 (d,  $^2J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.46 (d,  $^2J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.67-3.72 (m, 3H,  $2 \times \text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.61-3.67 (m, 1H), 3.53-3.60 (m, 2H, C(10)H), 3.47 (ddd,  $^3J = 12.2$  Hz,  $^3J = 12.4$  Hz,  $^3J = 1.4$  Hz, 1H), 3.33 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.49 (td,  $^3J = 6.4$  Hz,  $^4J = 0.75$  Hz, 2H, C(3)H<sub>2</sub>), 2.34-2.47 (m, 3H, C(5)H<sub>2</sub>), 2.20-2.26 (m, 2H, C(3)H<sub>2</sub>), 1.85-1.91 (m, 3H, C(9)H<sub>2</sub>), 1.39 (ddd,  $^2J = 24.2$  Hz,  $^3J = 12.7$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz, 1H, C(9)H<sub>2</sub>), 1.31 (dd,  $^3J = 12.3$  Hz,  $^3J = 11.3$  Hz, 1H, C(11)H<sub>2</sub>);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 206.4 (s), 139.5 (s), 129.9 (t), 129.3 (t), 129.2 (t), 101.9 (s), 74.7 (t), 67.5 (d), 67.3 (t), 62.3 (d), 60.8 (t), 56.9 (t), 53.1 (q), 48.4 (t), 42.5 (t), 37.5 (t), 32.4 (t), 25.7 (t); **GC-MS(EI):**  $t_R = 7.83$  min;

$m/z$  (rel. Int. [%]): 303 (3) [ $M^+$ -OMe], 243 (2), 196 (23), 178 (5), 146 (30), 123 (23), 105 (7), 91 (100) [ $Bn^+$ ], 71 (12).

Die Zuordnung der Protonen wurde mittels COSY-Spektrum getroffen.

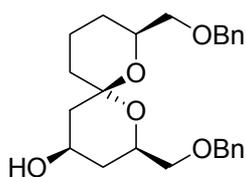
**(2*S*,6*R*,10*R*)-10-Methoxy-2-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



**Ausbeute:** 42.6 mg (0.199 mmol, 23%);  $R_f = 0.33$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 93%;  $^1H$ -NMR (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.93-4.02 (m, 1H, C(2)H), 3.64-3.73 (m, 2H, C(8)H<sub>2</sub>, C(10)H), 3.52 (t,  $^3J = 11.8$  Hz, 1H, C(8)H<sub>2</sub>), 3.34 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.33-2.45 (m, 3H, C(3)H<sub>2</sub>, C(5)H<sub>2</sub>), 2.22-2.28 (m, 1H, C(3)H<sub>2</sub>), 2.17 (dd,  $^3J = 14.0$  Hz,  $^3J = 11.7$  Hz, 1H, C(8)H<sub>2</sub>), 1.93-1.99 (m, 1H, C(9)H<sub>2</sub>), 1.29-1.50 (m, 2H, C(9)H<sub>2</sub>, C(11)H<sub>2</sub>), 1.29 (dd,  $^3J = 6.2$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>);  $^{13}C$ -NMR (125.8 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 206.6 (s), 102.0 (s), 74.1 (d), 66.7 (d), 60.8 (t), 56.9 (q), 52.8 (t), 49.8 (t), 42.6 (t), 32.4 (t), 23.1 (q); **GC-MS(EI):**  $t_R = 5.27$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 214 (49) [ $M^+$ ], 183 (9) [ $M^+$ -OMe], 169 (8), 155 (11), 131 (100), 113 (40), 84 (45), 71 (43), 58 (34); **HR-MS(FAB: 3-NBA):** ber. für C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> 214.1205, gem. 215.1272 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.

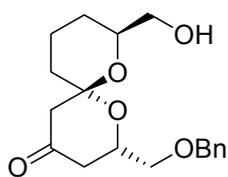
Die Zuordnung der Wasserstoff- und Kohlenstoffatome erfolgte über COSY-, HMQC-, HMBC- und NOE-Spektren.

**(2*R*,4*R*,6*S*,8*S*)-2,8-Bis[(Benzyloxy)methyl]-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



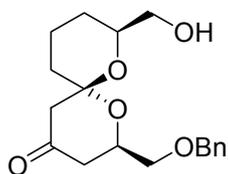
**Ausbeute:** 18.9 mg (0.046 mmol, 49%);  $R_f = 0.39$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 95%;  $^1H$ -NMR (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.24-7.37 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.62 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.54 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.21-4.27 (m, 1H), 4.09-4.13 (m, 1H), 3.95-4.01 (m, 1H), 3.55 (d,  $^3J = 4.7$  Hz, 2H), 3.42 (dd,  $^3J = 9.9$  Hz,  $^3J = 7.4$  Hz, 1H), 3.38 (dd,  $^3J = 10.0$  Hz,  $^3J = 3.7$  Hz, 1H), 1.96 (ddt,  $^2J = 29.8$  Hz,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 4.0$  Hz, 1H), 1.86-1.93 (m, 1H), 1.74-1.80 (m, 1H), 1.52-1.69 (m, 5H), 1.47 (td,  $^3J = 13.4$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz, 1H), 1.26 (ddd,  $^2J = 25.0$  Hz,  $^3J = 12.5$  Hz,  $^3J = 3.7$  Hz, 1H);  $^{13}C$ -NMR (125.8 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 138.5 (s), 138.7 (s), 128.5 (d), 128.4 (d), 128.4 (d), 127.7 (d), 127.7 (d), 127.6 (d), 98.6 (s), 73.3 (t), 69.1 (d), 65.2 (d), 64.0 (d), 40.2 (t), 34.7 (t), 34.5 (t), 26.8 (t), 18.1 (t); **GC-MS(EI):**  $t_R = 10.02$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 412 (3) [ $M^+$ ], 394 (1) [ $M^+$ -H<sub>2</sub>O], 321 (3) [ $M^+$ -Bn], 285 (8), 273 (6), 181 (5), 107 (5), 91 (100) [ $Bn^+$ ], 65 (7).

**(2*S*,6*S*,8*S*)-2-((Benzyloxy)methyl)-8-((hydroxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



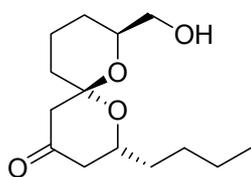
**Ausbeute:** 52.9 mg (0.165 mmol, 19%); **R<sub>f</sub>** = 0.37 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 95%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.25-7.38 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.64 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.5 Hz, h, CH<sub>2</sub>Ph), 4.60 (d, <sup>2</sup>*J* = 12.2 Hz, h, CH<sub>2</sub>Ph), 4.09-4.15 (m, 1H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.63 (dd, <sup>3</sup>*J* = 10.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.7 Hz, 1H), 3.57 (dd, <sup>3</sup>*J* = 10.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 5.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, <sup>3</sup>*J* = 11.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.1 Hz, 1H), 3.45 (dd, <sup>3</sup>*J* = 11.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, 1H), 2.48 (dd, <sup>3</sup>*J* = 14.8 Hz, <sup>3</sup>*J* = 11.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 2H, C(5)H<sub>2</sub>), 2.34 (dd, <sup>3</sup>*J* = 14.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.6 Hz, 1H), 2.15 (br, 1H, OH), 1.97 (ddt, <sup>2</sup>*J* = 26.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 13.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.0 Hz, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.42-1.53 (m, 2H), 1.30 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 24.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 13.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.0 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 206.0 (s), 138.2 (s), 128.5 (d), 127.8 (d), 127.6 (d), 99.6 (s), 73.5 (t), 72.1 (t), 71.2 (d), 68.5 (d), 65.8 (t), 51.8 (t), 43.2 (t), 34.5 (t), 25.7 (t), 18.4 (t); **GC-MS(EI):** *t<sub>R</sub>* = 7.74 min; *m/z* (rel. Int. [%]): 320 (2) [M<sup>+</sup>], 302 (1) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 289 (7), 229 (1), 199 (43), 155 (18), 128 (7), 113 (18), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>].

**(2*R*,6*S*,8*S*)-2-((Benzyloxy)methyl)-8-((hydroxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



**Ausbeute:** 31.0 mg (0.097 mmol, 11%); **R<sub>f</sub>** = 0.48 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 96%; ***dr*** = 1 / 1; **GC-MS(EI):** *t<sub>R</sub>* = 7.82 min; *m/z* (rel. Int. [%]): 320 (1) [M<sup>+</sup>], 302 (1) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 289 (7), 199 (47), 181 (4), 155 (15), 129 (4), 113 (15), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>].

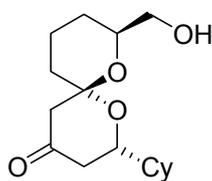
**(2*R*,6*R*,8*S*)-2-Butyl-8-((hydroxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



**Ausbeute:** 30.1 mg (0.117 mmol, 13%); **R<sub>f</sub>** = 0.49 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 90%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 3.84-3.91 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.52 (dd, <sup>3</sup>*J* = 11.6 Hz, <sup>3</sup>*J* = 3.46 (dd, <sup>3</sup>*J* = 11.7, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 2H, C(5)H<sub>2</sub>), 2.36 (dd, <sup>3</sup>*J* = 13.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 1.6 Hz, 1H), 2.20 (dd, <sup>3</sup>*J* = 14.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 11.5 Hz, 1H), 2.04 (br, 1H, OH), 1.95 (ddt, <sup>2</sup>*J* = 28.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 13.3 Hz, <sup>3</sup>*J* = 4.0 Hz, 1H), 1.81-1.86 (m, 1H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.23-1.55 (m, 8H), 0.91 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.2); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 206.4 (s), 99.3 (s), 71.1 (d), 69.1 (d), 66.0 (t), 52.0 (t), 47.3 (t), 36.1 (t), 34.9 (t), 27.8 (t), 25.8 (t), 22.8 (t), 18.5 (t), 14.1 (q); **GC-MS(EI):** *t<sub>R</sub>* = 6.20 min; *m/z* (rel. Int. [%]): 320 (1) [M<sup>+</sup>], 302 (1) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 289 (7), 229 (1), 199 (43), 155 (18), 128 (7), 113 (18), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>].

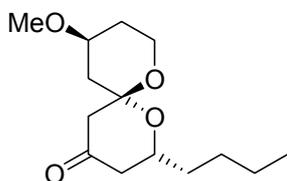
Int. [%]): 256 (4) [ $M^+$ ], 225 (32), 171 (17), 128 (52), 111 (62), 97 (65), 83 (61), 71 (69), 55 (100).

**(2*R*,6*R*,8*S*)-2-Cyclohexyl-8-((hydroxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



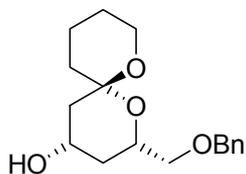
**Ausbeute:** 51.2 mg (0.181 mmol, 21%); **R<sub>f</sub>** = 0.33 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 92%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 3.66 (tdd,  $^3J = 9.2$  Hz,  $^3J = 2.8$  Hz,  $^3J = 2.8$  Hz, 1H), 3.61 (ddd,  $^3J = 11.3$  Hz,  $^3J = 7.4$  Hz,  $^3J = 2.6$  Hz, 1H), 3.51 (dd,  $^3J = 11.3$  Hz,  $^3J = 3.1$  Hz, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 2.32-2.42 (m, 3H), 2.20 (dd,  $^3J = 14.1$  Hz,  $^3J = 11.6$  Hz, 1H), 2.01-2.12 (m, 2H), 1.80-1.84 (m, 1H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 3H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.10-1.33 (m, 5H), 0.98-1.08 (m, 2H); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 207.0 (s), 99.1 (s), 73.0 (d), 71.0 (d), 66.0 (t), 52.0 (t), 44.7 (t), 43.1 (d), 35.0 (t), 29.0 (t), 28.8 (t), 26.5 (t), 26.2 (t), 26.0 (t), 25.8 (t), 18.6 (t); **GC-MS(EI):**  $t_R = 7.04$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 282 (4) [ $M^+$ ], 264 (3) [ $M^+ - H_2O$ ], 199 (100), 155 (28), 128 (38), 113 (38), 95 (35), 67 (41), 55 (38).

**(2*R*,6*S*,10*S*)-2-Butyl-10-methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



**Ausbeute:** 31.0 mg (0.121 mmol, 14%); **R<sub>f</sub>** = 0.46 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 95%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 3.79-3.86 (m, 1H), 3.64-3.74 (m, 2H), 3.53 (ddd,  $^3J = 11.4$  Hz,  $^3J = 13.0$  Hz,  $^3J = 1.9$  Hz, 1H), 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.39-2.48 (m, 2H), 2.36 (ddd,  $^3J = 14.2$  Hz,  $^3J = 2.6$  Hz,  $^3J = 1.6$  Hz, 1H), 2.27 (ddd,  $^3J = 12.6$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz,  $^3J = 2.0$  Hz, 1H), 2.19 (dd,  $^3J = 14.2$  Hz,  $^3J = 11.5$  Hz, 1H), 1.95-2.01 (m, 1H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.26-1.55 (m, 7H), 0.92 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 205.4 (s), 100.6 (s), 72.8 (d), 69.2 (d), 59.5 (t), 55.5 (d), 51.9 (t), 47.2 (t), 41.3 (t), 35.9 (t), 31.1 (t), 27.8 (t), 22.8 (t), 14.1 (q); **GC-MS(EI):**  $t_R = 6.07$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 256 (10) [ $M^+$ ], 167 (37), 155 (22), 131 (100), 123 (84), 113 (41), 97 (55), 71 (54), 55 (42).

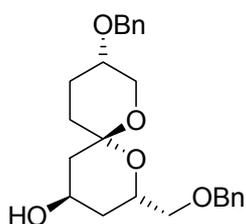
**(2*S*,4*S*,6*S*)-2-((Benzyloxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



**Ausbeute:** 12.1 mg (0.041 mmol, 37%); **R<sub>f</sub>** = 0.50 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 96%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.25-7.38 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.64 (d,  $^2J = 12.5$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.61 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.14 (sept,  $^3J = 5.4$  Hz,

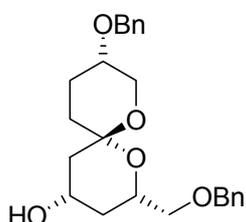
1H), 3.86 (dddd,  $^2J = 11.8$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^3J = 1.3$  Hz, 1H), 3.66 (ddd,  $^3J = 11.5$  Hz,  $^3J = 11.5$  Hz,  $^3J = 2.6$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $^3J = 10.4$  Hz,  $^3J = 5.9$  Hz, 1H), 3.53 (dd,  $^3J = 10.2$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.89 (ddd,  $^2J = 26.5$  Hz,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 4.2$  Hz, 1H), 1.67-1.72 (m, 1H), 1.47-1.62 (m, 5H), 1.23-1.31 (m, 2H); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.18$  min; m / z (rel. Int. [%]): 274 (4) [ $M^+ - H_2O$ ], 201 (3), 185 (3), 171 (32), 153 (82), 127 (44), 107 (16), 91 (100) [ $Bn^+$ ], 55 (12).

**(2S,4R,6S,9S)-9-Benzyloxy-2-((benzyloxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**

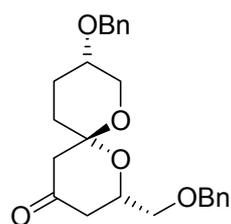


**Ausbeute:** 24.5 mg (0.061 mmol, 37%);  $R_f = 0.42$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 94%;  $^1H$ -NMR (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.22-7.35 (m, 10H,  $10 \times C_{ar}H$ ), 4.59 (s, 2H,  $PhCH_2$ ), 4.58 (d,  $^2J = 11.8$  Hz, 1H,  $PhCH_2$ ), 4.51 (d,  $^2J = 12.1$  Hz, 1H,  $PhCH_2$ ), 4.05-4.13 (m, 2H), 3.71-3.76 (m, 1H), 3.43-3.58 (m, 4H), 1.85-1.94 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 3H), 1.49-1.68 (m, 4H); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 10.53$  min; m / z (rel. Int. [%]): 307 (6) [ $M^+ - Bn$ ], 289 (6), 259 (6), 233 (7), 205 (6), 143 (8), 129 (9), 107 (17), 91 (100) [ $Bn^+$ ].

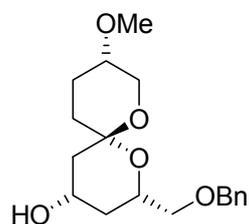
**(2S,4S,6S,9S)-9-Benzyloxy-2-((benzyloxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



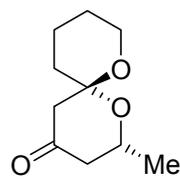
**Ausbeute:** 17.2 mg (0.043 mmol, 26%);  $R_f = 0.50$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 96%;  $^1H$ -NMR (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.22-7.36 (m, 10H,  $10 \times C_{ar}H$ ), 4.58 (s, 2H,  $PhCH_2$ ), 4.57 (d,  $^2J = 11.8$  Hz, 1H,  $PhCH_2$ ), 4.50 (d,  $^2J = 11.8$  Hz, 1H,  $PhCH_2$ ), 4.07 (tt,  $^3J = 11.1$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz, 1H), 3.79 (dddd,  $^2J = 11.8$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz,  $^3J = 1.9$  Hz, 1H), 3.62-3.67 (m, 1H), 3.49-3.56 (m, 2H), 3.43 (dd,  $^2J = 19.6$  Hz,  $^3J = 10.0$  Hz, 2H), 1.78-2.00 (m, 5H), 1.65 (br, 1H, OH), 1.28 (quint,  $^3J = 11.5$  Hz, 2H);  $^{13}C$ -NMR (125.8 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 138.7 (s), 138.5 (s), 128.6 (d), 128.5 (d), 127.8 (d), 127.7 (d), 127.7 (d), 97.0 (s), 73.6 (t), 73.0 (t), 72.8 (d), 70.8 (t), 68.2 (d), 64.9 (d), 62.7 (t), 43.9 (t), 37.3 (t), 34.6 (t), 25.5 (t); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 10.88$  min; m / z (rel. Int. [%]): 307 (5) [ $M^+ - Bn$ ], 289 (7), 259 (9), 233 (7), 216 (7), 201 (8), 185 (10), 107 (11), 91 (100) [ $Bn^+$ ].

**(2*S*,6*S*,9*S*)-9-Benzyloxy-2-((benzyloxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

**Ausbeute:** 99.4 mg (0.335 mmol, 38%);  $R_f = 0.30$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 91%;  $[\alpha]_D^{20} = 38.8^\circ$  ( $c = 3.65$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.25-7.36 (m, 10H,  $10 \times \text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 4.64 (d,  $^2J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.60 (d,  $^2J = 12.3$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.58 (d,  $^2J = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.51 (d,  $^2J = 11.8$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.04-4.12 (m, 1H), 3.70 (ddd,  $^3J = 10.2$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz,  $^3J = 1.8$  Hz, 1H), 3.64 (dd,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 3.8$  Hz, 1H), 3.57 (dd,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, 1H), 3.50 (tt,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H), 3.40 (t,  $^3J = 10.2$  Hz, 1H), 2.32-2.52 (m, 4H), 1.87-2.05 (m, 3H), 1.57 (td,  $^3J = 13.1$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 205.3 (s), 138.4 (s), 138.1 (s), 128.6 (t), 128.5 (t), 128.5 (t), 127.6 (t), 127.6 (t), 127.5 (t), 98.6 (s), 72.0 (t), 71.9 (d), 70.8 (t), 68.7 (t), 63.1 (d), 50.7 (t), 43.1 (t), 37.0 (t), 34.0 (t), 25.5 (t); **GC-MS(EI):**  $t_R = 10.71$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 396 (3) [ $\text{M}^+$ ], 305 (1) [ $\text{M}^+ - \text{Bn}$ ], 275 (7), 231 (7), 203 (5), 111 (5), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ], 65 (6); **LC-MS(ESI):**  $t_R = 10.13$  min;  $m/z$ : 397.22 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

**(2*S*,4*S*,6*S*,9*S*)-2-((Benzyloxy)methyl)-9-methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**

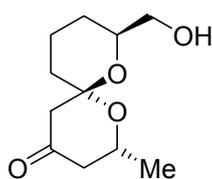
**Ausbeute:** 5.9 mg (0.018 mmol, 22%);  $R_f = 0.45$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 94%;  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.25-7.36 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 4.60 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.11 (tt,  $^3J = 10.9$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz, 1H), 3.77-3.84 (m, 1H), 3.68 (ddd,  $^3J = 10.1$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz,  $^3J = 2.0$  Hz, 1H), 3.56 (dd,  $^3J = 10.2$  Hz,  $^3J = 5.2$  Hz, 1H), 3.52 (dd,  $^3J = 10.2$  Hz,  $^3J = 4.7$  Hz, 1H), 3.37 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.31-3.39 (m, 1H), 3.29 (sept,  $^3J = 4.9$  Hz, 1H), 1.90-2.09 (m, 3H), 1.85 (ddd,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz, 1H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.59 (dd,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz, 1H); **GC-MS(EI):**  $t_R = 7.61$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 322 (1) [ $\text{M}^+$ ], 304 (2) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 231 (3), 216 (35), 183 (50), 157 (38), 128 (24), 107 (22), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ].

**(2*R*,6*S*)-2-Methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

**Ausbeute:** 17.6 mg (0.096 mmol, 11%);  $R_f = 0.32$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 92%;  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 4.11 (dtd,  $^2J = 17.5$  Hz,  $^3J = 6.2$  Hz,  $^3J = 2.7$  Hz, 1H), 3.55 (dd,  $^3J = 9.41$ ,  $^3J = 2.9$  Hz, 1H), 3.52-3.57 (m, 1H), 2.29-2.40 (m, 3H), 2.15 (dd,  $^3J = 14.1$  Hz,  $^3J = 11.3$  Hz, 1H), 1.88 (ddt,  $^2J = 26.0$  Hz,  $^3J = 12.9$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 1H),

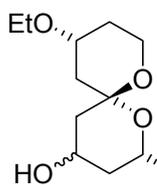
1.76-1.82 (m, 1H), 1.44-1.63 (m, 4H), 1.30 (d,  $^3J = 6.3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 206.2 (s), 99.0 (s), 65.2 (d), 61.1 (t), 51.8 (t), 48.5 (t), 35.0 (t), 24.5 (t), 21.8 (q), 18.8 (t); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 4.70$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 184 (36) [M<sup>+</sup>], 169 (1) [M<sup>+</sup>-Me], 143 (3), 129 (53), 114 (14), 98 (100), 84 (54), 69 (55), 55 (47).

**(2R,6R,8S)-8-((Hydroxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



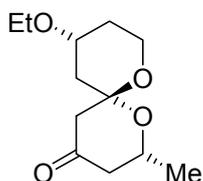
**Ausbeute:** 12.0 mg (0.056 mmol, 6%); **R<sub>f</sub>** = 0.38 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 93%;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 4.02 (dtd,  $^2J = 17.5$  Hz,  $^3J = 6.2$  Hz,  $^3J = 2.9$  Hz, 1H), 3.66 (dddd,  $^2J = 12.0$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^3J = 2.7$  Hz,  $^3J = 2.7$  Hz, 1H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.44 (dd,  $^3J = 11.5$  Hz,  $^3J = 7.0$  Hz, 1H), 2.38 (s, 2H), 2.34-2.39 (m, 1H), 2.18 (d,  $^3J = 14.1$  Hz,  $^3J = 11.3$  Hz, 1H), 1.94 (ddd,  $^2J = 26.8$  Hz,  $^3J = 13.4$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz, 1H), 1.84-2.00 (m, 1H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 2H), 1.42-1.51 (m, 2H), 1.29 (d,  $^3J = 6.3$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 206.2 (s), 99.4 (s), 71.0 (d), 66.0 (t), 65.3 (d), 51.6 (t), 48.5 (t), 34.7 (t), 25.7 (t), 21.8 (q), 18.4 (t); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 5.43$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 214 (15) [M<sup>+</sup>], 183 (100), 170 (6), 141 (14), 129 (49), 113 (34), 99 (72), 87 (32), 71 (42).

**(2R,4RS,6R,10R)-10-Ethoxy-2-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



**Ausbeute:** 7.1 mg (0.031 mmol, 68%); **R<sub>f</sub>** = 0.44 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 98%;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 3.94-4.05 (m, 2H), 3.68-3.78 (m, 2H), 3.62 (td,  $^3J = 12.1$  Hz,  $^3J = 2.2$  Hz, 1H), 3.43-3.55 (m, 2H), 2.03 (ddd,  $^3J = 12.6$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz,  $^3J = 2.1$  Hz, 1H), 1.94 (dsext,  $^3J = 12.5$  Hz,  $^3J = 2.2$  Hz, 1H), 1.86 (dt,  $^3J = 14.3$  Hz,  $^3J = 2.4$  Hz, 1H), 1.76 (ddd,  $^3J = 13.7$  Hz,  $^3J = 5.3$  Hz,  $^3J = 2.1$  Hz, 1H), 1.21-1.62 (m, 7H), 1.16 (t,  $^3J = 6.5$  Hz, 6H); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 5.30$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 230 (1) [M<sup>+</sup>], 212 (3) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 185 (39), 167 (7), 145 (100), 131 (64), 113 (33), 98 (49), 71 (50).

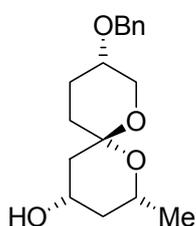
**(2R,6S,10R)-10-Ethoxy-2-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



**Ausbeute:** 19.4 mg (0.091 mmol, 10%); **R<sub>f</sub>** = 0.32 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 96%;  $[\alpha]_D^{20} = 76.6^\circ$  (c = 1.19, CHCl<sub>3</sub>);  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 3.96 (dtd,  $^2J = 17.6$  Hz,

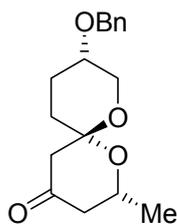
$^3J = 6.3$  Hz,  $^3J = 1.8$  Hz, 1H), 3.76 (tt,  $^3J = 11.1$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz, 1H), 3.67 (ddd,  $^3J = 11.5$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz,  $^3J = 1.8$  Hz, 1H), 3.44-3.58 (m, 3H), 2.37-2.45 (m, 2H), 2.34 (ddd,  $^3J = 14.4$  Hz,  $^3J = 2.8$  Hz,  $^3J = 1.6$  Hz, 1H), 2.22 (ddd,  $^3J = 12.7$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz,  $^3J = 2.0$  Hz, 1H), 2.16 (dd,  $^3J = 13.8$  Hz,  $^3J = 11.3$  Hz, 1H), 1.39-1.50 (m, 2H), 1.34 (dd,  $^3J = 12.7$  Hz,  $^3J = 11.2$  Hz, 1H), 1.27 (d,  $^3J = 6.3$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.16 (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 205.4 (s), 100.7 (s), 71.1 (d), 65.3 (d), 63.2 (t), 59.5 (t), 51.5 (t), 48.5 (t), 41.7 (t), 31.6 (t), 21.7 (q), 15.7 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 5.43$  min; m / z (rel. Int. [%]): 228 (41) [M<sup>+</sup>], 210 (5), 183 (18), 169 (14), 145 (100), 129 (32), 98 (54), 84 (50), 69 (44).

**(2R,4S,6S,9S)-9-Benzyloxy-2-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**

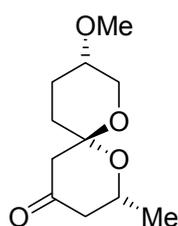


**Ausbeute:** 7.1 mg (0.024 mmol, 36%);  $R_f = 0.38$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 96%;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.24-7.35 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.54 (d,  $^2J = 12.3$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.50 (d,  $^2J = 12.6$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.3 (quint,  $^3J = 3.0$  Hz, 1H), 3.83-3.98 (m, 2H), 3.39 (dd,  $^3J = 9.9$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H), 3.35 (dd,  $^3J = 9.8$  Hz,  $^3J = 4.0$  Hz, 1H), 1.85 (ddd,  $^3J = 13.9$  Hz,  $^3J = 2.4$  Hz,  $^3J = 2.4$  Hz, 1H), 1.83-1.95 (m, 1H), 1.77 (ddd,  $^3J = 13.5$  Hz,  $^3J = 5.3$  Hz,  $^3J = 2.1$  Hz, 1H), 1.25-1.55 (m, 6H), 0.88 (t,  $^3J = 0.88$  Hz, 1H); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.59$  min; m / z (rel. Int. [%]): 273 (4), 227 (37), 209 (40), 160 (25), 137 (6), 113 (24), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>], 71 (20), 55 (14).

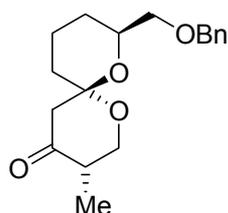
**(2R,6S,9S)-9-Benzyloxy-2-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



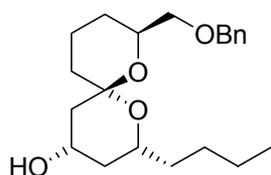
**Ausbeute:** 39.2 mg (0.135 mmol, 15%);  $R_f = 0.38$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 92%;  $[\alpha]_D^{20} = 25.9^\circ$  (c = 2.61, CHCl<sub>3</sub>);  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.26-7.37 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.59 (d,  $^2J = 11.7$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.53 (d,  $^2J = 11.7$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 3.98-4.06 (m, 1H), 3.33-3.80 (m, 3H), 2.32-3.42 (m, 3H), 2.19 (dd,  $^3J = 14.1$  Hz,  $^3J = 11.3$  Hz, 1H), 1.84-2.10 (m, 3H), 1.54-1.68 (m, 1H), 1.33 (dd,  $^3J = 6.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 205.6 (s), 138.5 (s), 128.6 (d), 127.9 (d), 127.8 (d), 98.5 (s), 72.2 (d), 71.0 (t), 65.5 (d), 63.1 (t), 50.7 (t), 48.5 (t), 34.3 (t), 25.6 (t), 21.7 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.12$  min; m / z (rel. Int. [%]): 290 (2) [M<sup>+</sup>], 260 (5), 229 (4), 203 (15), 169 (7), 139 (5), 126 (40), 105 (8), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>]; **LC-MS(ESI)**:  $t_R = 11,15$  min; m / z: 347.17 [M+H]<sup>+</sup>.

**(2R,6S,9S)-9-Methoxy-2-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

**Ausbeute:** 28.6 mg (0.133 mmol, 15%);  $R_f = 0.44$   
 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 95%;  $[\alpha]_D^{20} = 15.8^\circ$  ( $c = 1.91$ ,  
 CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 3.99 (dtd,  $^2J = 17.4$  Hz,  
 $^3J = 6.0$  Hz,  $^3J = 2.8$  Hz, 1H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.34 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),  
 3.20-3.29 (m, 2H), 2.30-2.41 (m, 3H), 2.17 (dd,  $^3J = 14.2$  Hz,  $^3J = 11.7$  Hz, 1H), 1.70-2.04  
 (m, 3H), 1.56 (td,  $^3J = 13.7$  Hz,  $^3J = 4.89$  Hz, 1H), 1.29 (d,  $^3J = 6.3$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-**  
**NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 205.6 (s), 98.4 (s), 73.9 (d), 65.5 (d), 62.8 (t), 56.5 (q),  
 50.6 (t), 34.1 (t), 25.1 (t), 22.1 (t), 21.7 (q); **GC-MS(EI):**  $t_R = 6.39$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]):  
 187 (3), 169 (7), 155 (5), 141 (5), 131 (40), 117 (3), 101 (17), 91 (100), 75 (18).

**(3S,6R,8S)-8-((Benzyloxy)methyl)-3-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

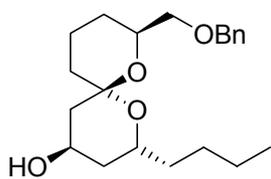
**Ausbeute:** 59.3 mg (0.150 mmol, 17%);  $R_f = 0.50$   
 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 92%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz,  
 CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.23-7.36 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.53 (d,  $^2J = 12.0$  Hz, 1H,  
 PhCH<sub>2</sub>), 4.50 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 3.90 (dd,  $^3J = 11.0$  Hz,  
 $^3J = 7.2$  Hz, 1H), 3.77-3.85 (m, 1H), 3.59 (t,  $^3J = 11.1$  Hz, 1H), 3.40-3.45  
 (m, 2H), 2.46-2.63 (m, 1H), 2.46 (s, 2H), 1.80-1.95 (m, 2H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.40-1.50 (m,  
 1H), 1.20-1.30 (m, 1H), 0.94 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz,  
 CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 207.1 (s), 138.6 (s), 128.4 (d), 127.6 (d), 127.5 (d), 100.8 (s), 73.5 (t), 73.4  
 (t), 10.2 (d), 65.5 (t), 52.2 (d), 44.3 (d), 34.4 (t), 26.7 (t), 18.6 (t), 9.0 (q); **GC-MS(EI):**  
 $t_R = 7.25$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 304 (4) [M<sup>+</sup>], 229 (3), 213 (9), 196 (25), 183 (53), 139  
 (53), 126 (12), 113 (19), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>].

**(2R,4S,6R,8S)-8-((Benzyloxy)methyl)-2-butyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**

**Ausbeute:** 12.1 mg (0.035 mmol, 42%);  $R_f = 0.42$   
 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 94%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz,  
 CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.25-7.37 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.56 (d,  $^2J = 12.2$  Hz,  
 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.53 (d,  $^2J = 12.5$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.03-4.07 (m, 1H),  
 3.86-4.00 (m, 2H), 3.42 (dd,  $^3J = 9.7$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H), 3.38 (dd,  $^3J = 9.9$  Hz,  $^3J = 3.9$  Hz,  
 1H), 1.92 (ddt,  $^2J = 26.8$  Hz,  $^3J = 13.6$  Hz,  $^3J = 4.2$  Hz, 1H), 1.87 (dt,  $^3J = 14.1$  Hz,  
 $^3J = 2.3$  Hz, 1H), 1.77-1.83 (m, 1H), 1.19-1.64 (m, 14H), 0.91 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-**  
**NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 138.5 (s), 128.5 (d), 127.7 (d), 127.6 (d), 98.3 (s), 73.4

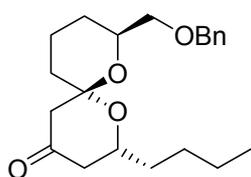
(t), 73.4 (t), 69.2 (d), 65.4 (d), 64.1 (d), 40.4 (t), 38.6 (t), 35.9 (t), 35.0 (t), 28.1 (t), 27.0 (t), 22.9 (t), 18.2 (t), 14.2 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.59$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 348 (1) [ $M^+$ ], 330 (1) [ $M^+ - H_2O$ ], 257 (1), 239 (14), 227 (19), 209 (24), 160 (12), 113 (14), 91 (100) [ $Bn^+$ ].

**(2R,4R,6R,8S)-8-((Benzyloxy)methyl)-2-butyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



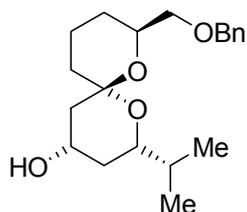
**Ausbeute:** 16.0 mg (0.046 mmol, 56%);  $R_f = 0.35$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 95%;  **$^1H$ -NMR** (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.26-7.37 (m, 5H,  $5 \times C_{ar}H$ ), 4.59 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 1H,  $PhCH_2$ ), 4.56 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 1H,  $PhCH_2$ ), 4.15 (sept,  $^3J = 5.4$  Hz, 1H), 3.74-3.81 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.46 (dd,  $^3J = 10.4$  Hz,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H), 3.41 (dd,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H), 2.04 (dd,  $^3J = 12.4$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^3J = 1.7$  Hz, 1H), 1.85-1.96 (m, 2H), 1.40-1.68 (m, 8H), 1.23-1.38 (m, 5H), 1.13 (q,  $^3J = 11.6$  Hz, 1H), 0.91 (t, 7.3 Hz, 3H,  $CH_3$ ); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.65$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 348 (2) [ $M^+$ ], 330 (1) [ $M^+ - H_2O$ ], 257 (1), 239 (10), 227 (33), 209 (22), 160 (11), 113 (16), 91 (100) [ $Bn^+$ ].

**(2R,6R,8S)-8-((Benzyloxy)methyl)-2-butyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



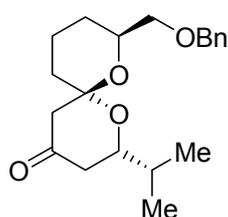
**Ausbeute:** 57.1 mg (0.165 mmol, 19%);  $R_f = 0.47$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 96%;  **$^1H$ -NMR** (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.23-7.36 (m, 5H,  $5 \times C_{ar}H$ ), 4.53 (s, 2H,  $PhCH_2$ ), 3.89-3.95 (m, 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 3.43 (dd,  $^3J = 10.2$  Hz,  $^3J = 5.7$  Hz, 1H), 3.39 (dd,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 4.7$  Hz, 1H), 2.33-2.46 (m, 3H), 2.18 (dd,  $^3J = 14.2$  Hz,  $^3J = 11.2$  Hz, 1H), 1.94 (ddt,  $^2J = 26.6$  Hz,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 3.9$  Hz, 1H), 1.80-1.85 (m, 1H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.43-1.55 (m, 3H), 1.22-1.39 (m, 4H), 0.91 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H,  $CH_3$ );  **$^{13}C$ -NMR** (125.8 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 206.2 (s), 138.6 (s), 128.4 (d), 128.4 (d), 127.5 (d), 99.2 (s), 73.4 (t), 73.3 (t), 70.2 (d), 68.8 (d), 52.0 (t), 47.2 (t), 36.0 (t), 34.7 (t), 27.8 (t), 26.9 (t), 22.8 (t), 18.8 (t), 14.1 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.65$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 346 (2) [ $M^+$ ], 328 (1) [ $M^+ - H_2O$ ], 255 (9), 238 (18), 225 (28), 181 (22), 155 (10), 111 (14), 91 (100) [ $Bn^+$ ].

**(2R,4S,6R,8S)-8-((Benzyloxy)methyl)-2-(1-(methyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



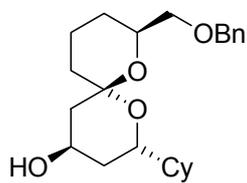
**Ausbeute:** 6.9 mg (0.021 mmol, 40%);  $R_f = 0.43$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 95%;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.26-7.36 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{\text{arH}}$ ), 4.59 (d,  $^2J = 12.5$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.56 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.14 (sept,  $^3J = 5.4$  Hz, 1H), 3.75-3.82 (m, 1H), 3.46 (dd,  $^3J = 10.2$  Hz,  $^3J = 6.0$  Hz, 1H), 3.41 (dd,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H), 3.30 (ddd,  $^3J = 11.4$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz,  $^3J = 1.8$  Hz, 1H), 1.97-2.06 (m, 2H), 1.91 (ddt,  $^2J = 26.9$  Hz,  $^3J = 13.4$  Hz,  $^3J = 4.0$  Hz, 1H), 1.55-1.72 (m, 5H), 1.46 (ddd,  $^3J = 13.2$  Hz,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H), 1.22-1.32 (m, 2H), 1.11 (dd,  $^2J = 23.2$  Hz,  $^3J = 11.5$  Hz, 1H), 0.99 (t,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.92 (t,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); **GC-MS(EI):**  $t_R = 7.40$  min; m / z (rel. Int. [%]): 334 (1) [ $\text{M}^+$ ], 316 (1) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 243 (1) [ $\text{M}^+ - \text{Bn}$ ], 225 (7), 213 (29), 195 (7), 160 (11), 112 (8), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ].

**(2R,6R,8S)-8-((Benzyloxy)methyl)-2-(1-(methyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



**Ausbeute:** 34.5 mg (0.104 mmol, 12%);  $R_f = 0.35$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 95%;  $R_f =$  (Cyclohexan / EtOAc = ); **GC-MS(EI):**  $t_R = 7.40$  min; m / z (rel. Int. [%]): 332 (1) [ $\text{M}^+$ ], 314 (1), 241 (5) [ $\text{M}^+ - \text{Bn}$ ], 224 (13), 211 (17), 167 (10), 116 (1), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ], 69 (19).

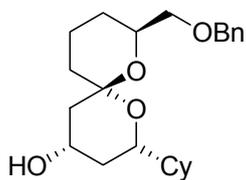
**(2R,4R,6R,8S)-8-((Benzyloxy)methyl)-2-cyclohexyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



**Ausbeute:** 9.8 mg (0.026 mmol, 50%);  $R_f = 0.41$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 95%;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.25-7.38 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{\text{arH}}$ ), 4.55 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.07 (t,  $^3J = 2.6$  Hz, 1H), 3.87-3.93 (m, 1H), 3.69 (ddd,  $^3J = 12.0$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^3J = 2.0$  Hz, 1H), 3.43 (dd,  $^3J = 10.0$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H), 3.38 (dd,  $^3J = 9.9$  Hz,  $^3J = 3.9$  Hz, 1H), 2.07 (d,  $^3J = 12.5$  Hz, 1H), 1.91 (ddt,  $^2J = 26.7$  Hz,  $^3J = 13.6$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz, 1H), 1.83-1.88 (m, 1H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.53-1.71 (m, 7H), 1.45 (ddd,  $^3J = 13.5$  Hz,  $^3J = 13.5$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H), 1.32-1.40 (m, 2H), 1.10-1.30 (m, 4H), 1.02 (ddt,  $^2J = 24.4$  Hz,  $^3J = 12.1$  Hz,  $^3J = 3.1$  Hz, 2H); **GC-MS(EI):**  $t_R =$  min; m / z (rel. Int. [%]): 374

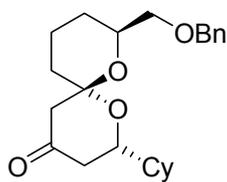
(1)  $[M^+]$ , 356 (2)  $[M^+-H_2O]$ , 265 (14), 253 (19), 235 (11), 160 (11), 139 (40), 121 (19), 91 (100)  $[Bn^+]$ .

**(2R,4S,6R,8S)-8-((Benzyloxy)methyl)-2-cyclohexyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**

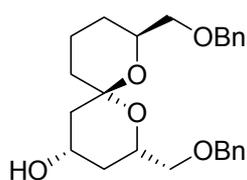


**Ausbeute:** 7.3 mg (0.019 mmol, 38%); **R<sub>f</sub>** = 0.49 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 98%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.25-7.37 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.59 (d, <sup>2</sup>J = 12.5 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.56 (d, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.12 (sept, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 1H), 3.74-3.81 (m, 1H), 3.46 (dd, <sup>3</sup>J = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1H), 3.41 (dd, <sup>3</sup>J = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 1H), 3.34 (ddd, <sup>3</sup>J = 11.3 Hz, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>3</sup>J = 1.9 Hz, 1H), 1.96-2.08 (m, 3H), 1.90 (ddt, <sup>2</sup>J = 26.4 Hz, <sup>3</sup>J = 13.4 Hz, <sup>3</sup>J = 3.9 Hz, 1H), 1.50-1.78 (m, 8H), 1.46 (ddd, <sup>3</sup>J = 13.3 Hz, <sup>3</sup>J = 13.3 Hz, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, 1H), 1.21-1.41 (m, 5H), 1.10 (dd, <sup>2</sup>J = 23.1 Hz, <sup>3</sup>J = 11.6 Hz, 1H), 0.93-1.04 (m, 2H); **GC-MS(EI):** t<sub>R</sub> = 8.68 min; m / z (rel. Int. [%]): 374 (1)  $[M^+]$ , 356 (1)  $[M^+-H_2O]$ , 265 (8), 253 (25), 160 (8), 139 (40), 121 (18), 91 (100)  $[Bn^+]$ , 55 (13).

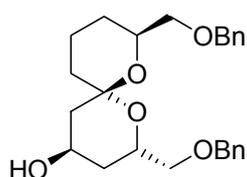
**(2R,6R,8S)-8-((Benzyloxy)methyl)-2-cyclohexyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



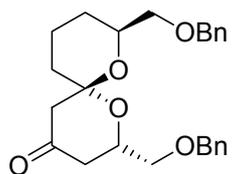
**Ausbeute:** 38.7 mg (0.104 mmol, 12%); **R<sub>f</sub>** = 0.41 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 97%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.22-7.33 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.51 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 3.71-3.79 (m, 1H), 3.63 (ddd, <sup>3</sup>J = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, <sup>3</sup>J = 2.6 Hz, 1H), 3.41 (dd, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 1H), 3.36 (dd, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, 1H), 2.41 (d, <sup>3</sup>J = 14.1 Hz, 1H), 2.34 (d, <sup>3</sup>J = 14.3 Hz, 1H), 2.16 (dd, <sup>3</sup>J = 14.1 Hz, <sup>3</sup>J = 11.3 Hz, 1H), 2.03 (d, <sup>3</sup>J = 12.6 Hz, 1H), 1.91 (ddt, <sup>2</sup>J = 26.6 Hz, <sup>3</sup>J = 13.3 Hz, <sup>3</sup>J = 4.0 Hz, 1H), 1.56-1.83 (m, 8H), 1.39-1.50 (m, 2H), 1.05-1.31 (m, 4H), 0.98 (quintd, <sup>3</sup>J = 12.3 Hz, <sup>3</sup>J = 2.9 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 206.9 (s), 138.6 (s), 128.4 (d), 127.5 (d), 127.5 (d), 99.1 (s), 73.4 (t), 73.3 (t), 72.7 (d), 70.2 (d), 52.0 (t), 44.7 (t), 43.0 (d), 34.8 (t), 29.1 (t), 28.7 (t), 26.9 (t), 26.5 (t), 26.1 (t), 26.0 (t), 18.9 (t); **GC-MS(EI):** t<sub>R</sub> = 8.73 min; m / z (rel. Int. [%]): 372 (2)  $[M^+]$ , 281 (8)  $[M^+-Bn]$ , 264 (17), 251 (20), 207 (14), 181 (11), 137 (21), 91 (100)  $[Bn^+]$ , 55 (17).

**(2S,4S,6S,8S)-2,8-Bis[(benzyloxy)methyl]-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**

**Ausbeute:** 13.1 mg (0.032 mmol, 35%);  $R_f = 0.46$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 93%;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.25-7.36 (m, 10H,  $10 \times \text{C}_{\text{arH}}$ ), 4.60 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.56 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.19 (tt,  $^3J = 11.1$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz, 1H), 3.81-3.92 (m, 2H), 3.56 (dd,  $^3J = 10.2$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 1H), 3.51 (dd,  $^3J = 10.2$  Hz,  $^3J = 4.7$  Hz, 1H), 3.45 (dd,  $^3J = 10.2$  Hz,  $^3J = 5.7$  Hz, 1H), 3.40 (dd,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H), 2.05 (ddd,  $^3J = 12.6$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz,  $^3J = 1.4$  Hz, 1H), 1.96-2.01 (m, 1H), 1.93 (ddt,  $^2J = 27.3$  Hz,  $^3J = 13.9$  Hz,  $^3J = 4.2$  Hz, 1H), 1.67-1.73 (m, 1H), 1.40-1.65 (m, 4H), 1.24-1.35 (m, 3H); **GC-MS(EI):**  $t_R = 10.03$  min; m / z (rel. Int. [%]): 412 (3) [ $\text{M}^+$ ], 394 (1) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 321 (3) [ $\text{M}^+ - \text{Bn}$ ], 285 (8), 273 (6), 181 (5), 107 (5), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ], 65 (7).

**(2S,4R,6S,8S)-2,8-Bis[(benzyloxy)methyl]-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**

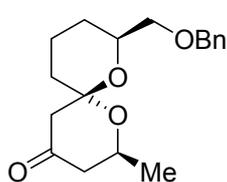
**Ausbeute:** 17.0 mg (0.041 mmol, 45%);  $R_f = 0.38$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 96%;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.25-7.37 (m, 10H,  $10 \times \text{C}_{\text{arH}}$ ), 4.61 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.54 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.22-4.28 (m, 1H), 4.09-4.14 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H), 3.55 (dd,  $^3J = 4.7$  Hz, 1H), 3.42 (dd,  $^3J = 9.7$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H), 3.38 (dd,  $^3J = 10.0$  Hz,  $^3J = 4.0$  Hz, 1H), 1.96 (ddt,  $^2J = 26.7$  Hz,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 4.0$  Hz, 1H), 1.90 (d,  $^3J = 14.2$  Hz, 1H), 1.74-1.80 (m, 1H), 1.52-1.69 (m, 5H), 1.47 (ddd,  $^3J = 13.4$  Hz,  $^3J = 13.4$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 204.0 (s), 138.6 (s), 138.4 (s), 128.5 (d), 128.5 (d), 128.4 (d), 127.7 (d), 127.7 (d), 127.6 (d), 98.6 (s), 73.3 (t), 69.1 (d), 65.2 (d), 64.0 (d), 40.2 (t), 34.7 (t), 34.5 (t), 26.8 (t), 18.1 (t); **GC-MS(EI):**  $t_R = 10.13$  min; m / z (rel. Int. [%]): 412 (1) [ $\text{M}^+$ ], 394 (1) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 321 (1) [ $\text{M}^+ - \text{Bn}$ ], 273 (4), 218 (2), 181 (2), 157 (6), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ], 65 (6).

**(2S,6S,8S)-2,8-Bis[(benzyloxy)methyl]-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

**Ausbeute:** 74.5 mg (0.181 mmol, 21%);  $R_f = 0.43$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 93%;  $[\alpha]_D^{20} = 12.8^\circ$  (c = 3.24,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.21-7.36 (m, 10H,  $10 \times \text{C}_{\text{arH}}$ ), 4.63 (d,  $^2J = 12.3$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.57 (d,  $^2J = 12.3$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.99 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.11-4.18 (m, 1H), 3.77-3.84 (m, 1H), 3.6 (dd,  $^3J = 10.7$  Hz,  $^3J = 3.9$  Hz, 1H), 3.55 (dd,  $^3J = 10.4$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz, 1H), 3.36-3.41 (m, 1H), 2.40-2.49 (m, 3H), 2.33 (ddd,

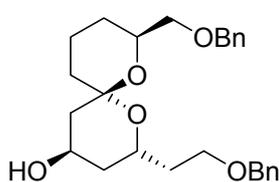
$^3J = 14.5$  Hz,  $^3J = 3.1$  Hz,  $^3J = 1.4$  Hz, 1H), 1.96 (ddt,  $^2J = 25.6$  Hz,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz, 1H), 1.83-1.90 (m, 1H), 1.57-1.70 (m, 2H), 1.46 (td,  $^3J = 13.4$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz, 1H), 1.27 (ddd,  $^2J = 25.1$  Hz,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 4.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 205.9 (s), 138.6 (s), 138.2 (s), 128.5 (d), 128.4 (d), 127.8 (d), 127.7 (d), 127.6 (d), 99.6 (s), 73.4 (t), 73.4 (t), 73.3 (t), 72.1 (t), 70.1 (d), 68.2 (d), 51.8 (t), 43.2 (t), 34.4 (t), 26.7 (t), 18.7 (t);  $R_f$  = (Cyclohexan / EtOAc = ); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 10.13$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 319 (1) [ $\text{M}^+ - \text{Bn}$ ], 285 (4), 273 (4), 157 (6), 107 (4), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ], 79 (3), 65 (6) ); **HR-MS(FAB: 3-NBA)**: ber. für  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_5$  410.2093, gem. 410.2076 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

**(2*S*,6*R*,8*S*)-8-((Benzyloxy)methyl)-2-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



**Ausbeute:** 38.0 mg (0.125 mmol, 14%);  $R_f = 0.35$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 91%;  $dr = 70 / 30$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.25-7.36 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{ar}\text{H}$ ), 4.53 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.04 (m, 1H), 3.73-3.80 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.32-2.45 (m, 2H), 2.18 (dd,  $^3J = 14.1$  Hz,  $^3J = 11.3$  Hz, 1H), 1.94 (ddt,  $^2J = 26.9$  Hz,  $^3J = 13.5$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz, 1H), 1.79-1.85 (m, 1H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.47 (ddd,  $^3J = 13.4$  Hz,  $^3J = 13.4$  Hz,  $^3J = 4.7$  Hz, 1H), 1.31 (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 207.4 (s), 139.9 (s), 129.8 (d), 129.8 (d), 129.0 (d), 100.7 (s), 74.9 (t), 74.8 (t), 71.4 (d), 69.1 (d), 66.4 (d), 53.0 (t), 49.9 (t), 36.0 (t), 28.5 (t), 23.2 (q), 20.0 (t); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.07$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 304 (1) [ $\text{M}^+$ ], 242 (1), 213 (8), 196 (24), 183 (44), 139 (19), 126 (9), 113 (18), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ].

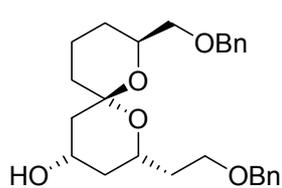
**(2*R*,4*R*,6*R*,8*S*)-2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-8-((benzyloxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



**Ausbeute:** 25.2 mg (0.059 mmol, 48%);  $R_f = 0.41$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 98%;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.23-7.38 (m, 10H,  $10 \times \text{C}_{ar}\text{H}$ ), 4.52 (d,  $^2J = 12.5$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.51 (d,  $^2J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.48 (d,  $^2J = 11.5$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.47 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.17-4.23 (m, 1H), 4.06 (t,  $^3J = 2.9$  Hz, 1H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.72 (td,  $^3J = 8.7$  Hz,  $^3J = 6.0$  Hz, 1H), 3.62 (ddd,  $^3J = 9.2$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz, 1H), 3.35 (dd,  $^3J = 10.0$  Hz,  $^3J = 7.0$  Hz, 1H), 3.31 (dd,  $^3J = 10.0$  Hz,  $^3J = 3.7$  Hz, 1H), 1.75-1.92 (m, 5H), 1.53-1.63 (m, 3H), 1.41-1.53 (m, 3H), 1.25 (ddd,  $^2J = 25.3$  Hz,  $^3J = 12.8$  Hz,  $^3J = 3.7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 138.6 (s), 138.5 (s), 128.5 (d), 128.4 (d), 127.8 (d), 127.6 (d), 127.6 (d),

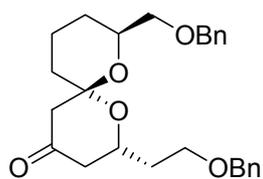
98.3 (s), 73.3 (t), 73.2 (t), 69.0 (d), 66.9 (t), 65.3 (d), 61.0 (d), 40.2 (t), 38.6 (t), 36.1 (t), 34.9 (t), 26.8 (t), 18.1 (t); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 10.60$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 426 (2) [ $M^+$ ], 408 (1) [ $M^+ - H_2O$ ], 335 (1), 317 (11), 181 (11), 160 (13), 146 (8), 113 (9), 91 (100) [ $Bn^+$ ].

**(2R,4S,6R,8S)-2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-8-((benzyloxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**

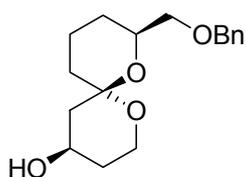


**Ausbeute:** 20.2 mg (0.047 mmol, 39%);  $R_f = 0.49$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 95%;  **$^1H$ -NMR** (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.23-7.35 (m, 10H,  $10 \times C_{ar}H$ ), 4.54 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 1H,  $PhCH_2$ ), 4.50 (d,  $^2J = 12.5$  Hz, 1H,  $PhCH_2$ ), 4.48 (s, 2H,  $PhCH_2$ ), 4.16 (tt,  $^3J = 10.9$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz, 1H), 3.80-3.87 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.68 (ddd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^3J = 6.3$  Hz, 1H), 3.32-3.41 (m, 2H), 2.04 (ddd,  $^3J = 12.3$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz,  $^3J = 1.6$  Hz, 1H), 1.91-1.97 (m, 1H), 1.76-1.89 (m, 3H), 1.55-1.67 (m, 4H), 1.46 (ddd,  $^3J = 13.2$  Hz,  $^3J = 13.2$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 1H), 1.26-1.36 (m, 1H), 1.26 (dd,  $^3J = 11.8$  Hz,  $^3J = 11.8$  Hz, 1H), 1.17 (dd,  $^2J = 23.2$  Hz,  $^3J = 11.5$  Hz, 1H); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 10.70$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 426 (1) [ $M^+$ ], 408 (1) [ $M^+ - H_2O$ ], 335 (1), 317 (5), 287 (10), 181 (6), 160 (8), 107 (5), 91 (100) [ $Bn^+$ ].

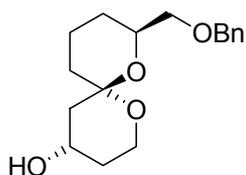
**(2R,6R,8S)-2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-8-((benzyloxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



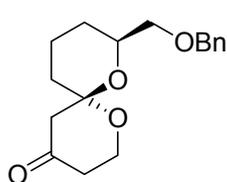
**Ausbeute:** 104.1 mg (0.245 mmol, 28%);  $R_f = 0.33$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 96%;  **$^1H$ -NMR** (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.21-7.33 (m, 10H,  $10 \times C_{ar}H$ ), 4.57 (s, 4H,  $2 \times PhCH_2$ ), 4.14 (dtd,  $^3J = 11.4$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz,  $^3J = 2.8$  Hz, 1H), 3.66-3.78 (m, 2H), 3.51-3.63 (m, 1H), 3.28-3.36 (m, 2H), 2.32-2.46 (m, 3H), 2.20 (dd,  $^3J = 14.3$  Hz,  $^3J = 11.5$  Hz, 1H), 1.76-1.93 (m, 4H), 1.58-1.69 (m, 2H), 1.45 (td,  $^3J = 13.5$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 1H), 1.28 (ddd,  $^2J = 25.0$  Hz,  $^3J = 13.1$  Hz,  $^3J = 4.0$  Hz, 1H);  **$^{13}C$ -NMR** (125.8 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 205.9 (s), 138.7 (s), 138.3 (s), 128.5 (d), 128.4 (d), 127.8 (d), 127.7 (d), 127.5 (d), 127.5 (d), 99.3 (s), 73.3 (t), 73.3 (t), 73.1 (t), 70.0 (d), 66.5 (t), 65.7 (d), 51.9 (t), 47.1 (t), 36.3 (t), 34.6 (t), 26.8 (t); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 10.71$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 424 (1) [ $M^+$ ], 333 (2) [ $M^+ - Bn$ ], 303 (4), 207 (4), 146 (5), 113 (6), 91 (100) [ $Bn^+$ ], 65 (6); **LC-MS(ESI)**:  $t_R = 10.74$  min;  $m/z$ : 425.36 [ $M+H$ ] $^+$ .

**(4*R*,6*R*,8*S*)-8-((Benzyloxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**

**Ausbeute:** 18.3 mg (0.063 mmol, 52%); **R<sub>f</sub>** = 0.41 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 93%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.24-7.37 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.57 (d, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.54 (d, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.03-4.10 (m, 2H), 3.92-3.98 (m, 1H), 3.62 (dd, <sup>3</sup>J = 11.8 Hz, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 1H), 3.38-3.46 (m, 2H), 1.83-1.93 (m, 2H), 1.80 (ddd, <sup>3</sup>J = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, <sup>3</sup>J = 2.7 Hz, 1H), 1.71 (d, <sup>3</sup>J = 13.7 Hz, 1H), 1.65 (dd, <sup>3</sup>J = 14.1 Hz, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, 1H), 1.52-1.63 (m, 3H), 1.44 (td, <sup>3</sup>J = 13.3 Hz, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 1H), 1.19-1.29 (m, 1H); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 138.4 (s), 128.5 (d), 127.8 (d), 127.7 (d), 97.9 (s), 73.5 (t), 73.5 (t), 69.3 (d), 64.6 (d), 55.4 (t), 40.5 (t), 34.9 (t), 32.3 (t), 26.8 (t), 18.1 (t); **GC-MS(EI):** t<sub>R</sub> = 7.11 min; m / z (rel. Int. [%]): 292 (1) [M<sup>+</sup>], 201 (1) [M<sup>+</sup>-Bn], 183 (13), 171 (20), 153 (37), 127 (14), 109 (32), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>], 65 (13).

**(4*S*,6*R*,8*S*)-8-((Benzyloxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**

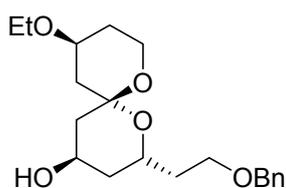
**Ausbeute:** 10.2 mg (0.035 mmol, 29%); **R<sub>f</sub>** = 0.49 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 96%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.25-7.37 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.59 (d, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.57 (d, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.15 (ddd, <sup>3</sup>J = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J = 10.9 Hz, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, 1H), 3.78-3.84 (m, 1H), 3.67-3.72 (m, 2H), 3.47 (dd, <sup>3</sup>J = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1H), 3.43 (dd, <sup>3</sup>J = 10.2 Hz, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 1H), 2.05 (ddd, <sup>3</sup>J = 12.5 Hz, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, 1H), 1.87-1.93 (m, 1H), 1.85 (tt, <sup>3</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, 1H), 1.46-1.69 (m, 7H), 1.46 (td, <sup>3</sup>J = 13.4 Hz, <sup>3</sup>J = 4.4 Hz, 1H), 1.32 (dd, <sup>3</sup>J = 12.3 Hz, <sup>3</sup>J = 11.3 Hz, 1H), 1.27 (td, <sup>3</sup>J = 12.5 Hz, <sup>3</sup>J = 4.0 Hz, 1H); **GC-MS(EI):** t<sub>R</sub> = 7.20 min; m / z (rel. Int. [%]): 292 (6) [M<sup>+</sup>], 274 (4) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 201 (3) [M<sup>+</sup>-Bn], 183 (19), 171 (42), 153 (62), 127 (16), 109 (34), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>].

**(6*R*,8*S*)-8-((Benzyloxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

**Ausbeute:** 70.1 mg (0.241 mmol, 27%); **R<sub>f</sub>** = 0.45 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 93%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.22-7.36 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.53 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 3.94-4.00 (m, 2H), 3.78-3.84 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 2H), 2.54 (dt, <sup>3</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 10.0 Hz, 1H), 2.39-2.48 (m, 2H), 2.28-2.35 (m, 1H), 1.90 (ddt, <sup>2</sup>J = 26.6 Hz, <sup>3</sup>J = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz, 1H), 1.80-1.85 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 2H), 1.45 (td, <sup>3</sup>J = 13.3 Hz, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz, 1H), 1.26 (ddd, <sup>2</sup>J = 25.0 Hz, <sup>3</sup>J = 13.0 Hz, <sup>3</sup>J = 3.8 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C-**

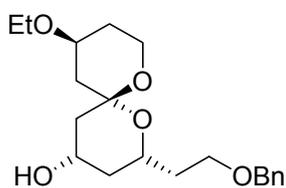
**NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 205.5 (s), 138.5 (s), 128.4 (d), 127.6 (d), 127.5 (d), 99.8 (s), 73.4 (t), 73.3 (t), 70.1 (d), 58.9 (t), 52.4 (t), 41.0 (t), 34.5 (t), 26.7 (t), 18.6 (t); **GC-MS(EI)**:  $t_R$  = 7.18 min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 290 (2) [M<sup>+</sup>], 199 (10) [M<sup>+</sup>-Bn], 182 (25), 169 (52), 151 (8), 125 (65), 112 (18), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>], 55 (23); LC-MS(ESI):  $t_R$  = 8.98 min;  $m/z$ : 291.15 [M+H]<sup>+</sup>.

**(2R,4R,6R,10S)-2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-10-ethoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



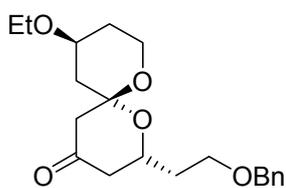
**Ausbeute:** 14.3 mg (0.043 mmol, 69%); **R<sub>f</sub>** = 0.38 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 97%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.26-7.37 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.54 (d, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.48 (d, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.01-4.11 (m, 2H), 3.87 (br, 1H, OH), 3.58-3.71 (m, 5H), 3.43-3.58 (m, 2H), 2.02 (ddd, <sup>3</sup>J = 12.5 Hz, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, 1H), 1.71-1.91 (m, 5H), 1.61 (dd, <sup>3</sup>J = 14.2 Hz, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz, 1H), 1.39-1.49 (m, 2H), 1.34 (dd, <sup>3</sup>J = 12.3 Hz, <sup>3</sup>J = 11.3 Hz, 1H), 1.18 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 1H); **GC-MS(EI)**:  $t_R$  = 7.81 min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 305 (7) [M<sup>+</sup>-OEt], 286 (7), 241 (8), 195 (15), 160 (7), 145 (29), 127 (9), 103 (10), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>].

**(2R,4S,6R,10S)-2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-10-ethoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



**Ausbeute:** 5.1 mg (0.015 mmol, 25%); **R<sub>f</sub>** = 0.46 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 96%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.26-7.37 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.52 (d, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.47 (d, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.10 (tt, <sup>3</sup>J = 11.0 Hz, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, 1H), 3.74-3.81 (m, 1H), 3.45-3.89 (m, 6H), 2.06 (dddd, <sup>2</sup>J = 18.0 Hz, <sup>3</sup>J = 12.4 Hz, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, <sup>3</sup>J = 1.6 Hz, 1H), 1.89-1.95 (m, 1H), 1.84-1.89 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 2H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.44 (ddd, <sup>2</sup>J = 24.1 Hz, <sup>3</sup>J = 1.32 (ddd, <sup>2</sup>J = 22.8 Hz, <sup>3</sup>J = 12.0 Hz, <sup>3</sup>J = 11.1 Hz, 2H), 1.19 (t, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.15 (t, <sup>3</sup>J = 11.7 Hz, 1H); **GC-MS(EI)**:  $t_R$  = 7.89 min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 305 (2) [M<sup>+</sup>-OEt], 286 (4), 241 (9), 195 (13), 145 (14), 127 (10), 107 (9), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>], 55 (10).

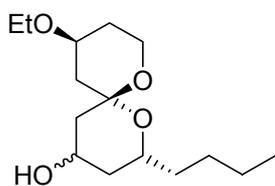
**(2S,6S,10S)-2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-10-ethoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



**Ausbeute:** 41.1 mg (0.123 mmol, 14%); **R<sub>f</sub>** = 0.42 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 97%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.25-7.37 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.52 (d, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.46 (d, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>),

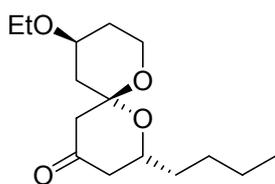
4.05-4.11 (m, 1H), 3.44-3.72 (m, 7H), 2.34-2.50 (m, 3H), 2.23 (d,  $^3J = 11.5$  Hz, 1H), 2.21 (d,  $^3J = 11.5$  Hz, 1H), 1.83-1.91 (m, 3H), 1.43 (ddd,  $^2J = 24.2$  Hz,  $^3J = 12.1$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz, 1H), 1.35 (dd,  $^3J = 12.1$  Hz,  $^3J = 11.6$  Hz, 1H), 1.19 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 205.1 (s), 138.2 (s), 128.5 (d), 127.9 (d), 127.8 (d), 100.6 (s), 73.3 (t), 71.2 (d), 66.2 (t), 66.0 (d), 63.2 (t), 59.5 (t), 51.8 (t), 47.0 (t), 41.7 (t), 36.2 (t), 31.6 (t), 15.7 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.91$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 303 (2) [ $\text{M}^+ - \text{OEt}$ ], 213 (3), 196 (19), 169 (9), 146 (27), 123 (21), 105 (7), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ], 55 (10).

**(2R,4RS,6R,10S)-2-Butyl-10-ethoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



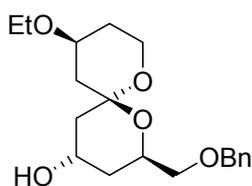
**Ausbeute:** 11.0 mg (0.040 mmol, 77%);  $R_f = 0.42$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 97%;  $dr = 79 / 31$ ; **GC-MS(EI)**:  $t_R = 6.88$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 253 (12), 215 (8), 199 (10), 169 (39), 155 (5), 145 (100), 121 (21), 98 (52), 55 (42).

**(2S,6S,10S)-2-Butyl-10-ethoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



**Ausbeute:** 26.8 mg (0.105 mmol, 12%);  $R_f = 0.46$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 92%;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 3.75 (tt,  $^3J = 10.8$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz, 1H), 3.67 (dd,  $^3J = 11.2$  Hz,  $^3J = 4.0$  Hz, 1H), 3.48-3.60 (m, 3H), 2.35-2.46 (m, 3H), 2.24 (ddd,  $^3J = 12.6$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz,  $^3J = 1.5$  Hz, 1H), 2.18 (dd,  $^3J = 14.0$  Hz,  $^3J = 11.7$  Hz, 1H), 1.98-2.04 (m, 1H), 1.91-1.97 (m, 1H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.45 (ddd,  $^2J = 24.1$  Hz,  $^3J = 12.1$  Hz,  $^3J = 4.7$  Hz, 2H), 1.36 (t,  $^3J = 11.8$ , 1H), 1.18 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H), 1.10-1.30 (m, 3H), 0.99 (ddd,  $^2J = 24.5$  Hz,  $^3J = 12.3$  Hz,  $^3J = 3.1$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 205.9 (s), 100.3 (s), 72.9 (d), 71.1 (d), 63.1 (t), 59.3 (t), 51.8 (t), 44.5 (t), 42.8 (t), 41.8 (t), 31.5 (t), 28.9 (t), 28.6 (t), 26.4 (t), 26.3 (t), 26.0 (t), 25.8 (t), 15.6 (q), 15.5 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 6.20$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 270 (8) [ $\text{M}^+$ ], 252 (3), 225 (9), 167 (38), 145 (100), 123 (85), 98 (50), 83 (36), 55 (51).

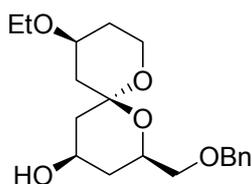
**(2R,4S,6S,10S)-2-((Benzyloxy)methyl)-10-ethoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



**Ausbeute:** 14.9 mg (0.044 mmol, 46%);  $R_f = 0.41$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 93%;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.26-7.37 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{ar}\text{H}$ ), 4.61 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.07-4.15 (m, 2H), 3.68-3.82 (m, 3H), 3.46-3.58 (m, 4H), 2.09 (ddd,  $^3J = 12.6$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz,  $^3J = 1.8$  Hz, 1H), 1.94-1.99 (m, 1H), 1.91 (dt,  $^3J = 14.4$  Hz,

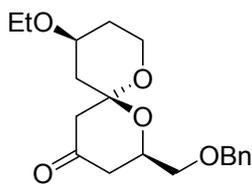
$^3J = 1.8$  Hz, 1H), 1.72-1.77 (m, 1H), 1.66 (dd,  $^3J = 14.3$  Hz,  $^3J = 3.4$  Hz, 1H), 1.56 (ddd,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 12.7$  Hz,  $^3J = 2.2$  Hz, 1H), 1.48 (ddd,  $^2J = 23.9$  Hz,  $^3J = 12.4$  Hz,  $^3J = 5.6$  Hz, 1H), 1.37 (dd,  $^3J = 12.3$  Hz,  $^3J = 11.3$  Hz, 1H), 1.19 (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.55$  min; m / z (rel. Int. [%]): 318 (1) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 291 (5), 245 (1), 215 (13), 199 (10), 169 (35), 151 (45), 125 (17), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>].

**(2R,4R,6S,10S)-2-((Benzyloxy)methyl)-10-ethoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



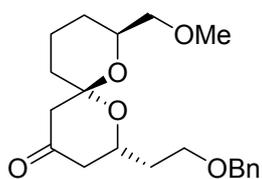
**Ausbeute:** 8.9 mg (0.026 mmol, 28%); **R<sub>f</sub>** = 0.49 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 98%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.26-7.38 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.60 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.13 (tt,  $^3J = 10.9$  Hz,  $^3J = 5.1$  Hz, 1H), 3.73-3.83 (m, 2H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.60 (ddd,  $^3J = 12.8$  Hz,  $^3J = 12.8$  Hz,  $^3J = 1.8$  Hz, 1H), 3.47-3.56 (m, 4H), 2.13 (ddd,  $^3J = 12.5$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz,  $^3J = 1.8$  Hz, 1H), 2.06 (ddd,  $^3J = 12.5$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^3J = 1.7$  Hz, 1H), 1.92-2.00 (m, 3H), 1.59 (br, 1H, OH), 1.47 (ddd,  $^2J = 24.2$  Hz,  $^3J = 12.5$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 1H), 1.38 (d,  $^3J = 12.7$  Hz, 1H), 1.33 (d,  $^3J = 12.7$  Hz, 1H), 1.26 (dd,  $^2J = 23.4$  Hz,  $^3J = 11.7$  Hz, 1H), 1.19 (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.63$  min; m / z (rel. Int. [%]): 318 (1) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 245 (1) [M<sup>+</sup>-Bn], 227 (6), 215 (10), 197 (8), 169 (39), 151 (48), 125 (16), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>].

**(2R,6R,10S)-2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-10-ethoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



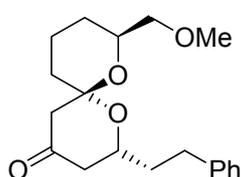
**Ausbeute:** 61.5 mg (0.192 mmol, 22%); **R<sub>f</sub>** = 0.40 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 93%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.26-7.38 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.63 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.59 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.03-4.09 (m, 1H), 3.80 (tt,  $^3J = 10.9$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz, 1H), 3.70 (ddd,  $^3J = 11.3$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz,  $^3J = 1.5$  Hz, 1H), 3.50-3.61 (m, 4H), 2.39-2.49 (m, 3H), 2.34 (ddd,  $^3J = 14.6$  Hz,  $^3J = 3.0$  Hz,  $^3J = 1.1$  Hz, 1H), 2.30 (ddd,  $^3J = 12.8$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^3J = 1.9$  Hz, 1H), 1.92-1.98 (m, 1H), 1.47 (ddd,  $^2J = 23.1$  Hz,  $^3J = 12.7$  Hz,  $^3J = 5.1$  Hz, 1H), 1.37 (dd,  $^3J = 12.7$  Hz,  $^3J = 11.2$ , 1H), 1.20 (t,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 206.3 (s), 139.5 (s), 129.9 (d), 129.2 (d), 128.9 (d), 102.2 (s), 74.9 (t), 73.6 (t), 72.4 (d), 70.0 (d), 64.6 (t), 61.0 (t), 53.0 (t), 44.5 (t), 42.9 (t), 32.9 (t), 17.1 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.65$  min; m / z (rel. Int. [%]): 334 (3) [M<sup>+</sup>], 289 (3) [M<sup>+</sup>-OEt], 243 (3) [M<sup>+</sup>-Bn], 213 (22), 182 (38), 167 (40), 145 (8), 123 (80), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>].

**(2*R*,6*R*,8*S*)-2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-8-((methoxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

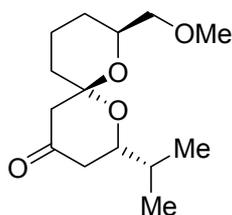


**Ausbeute:** 29.9 mg (0.086 mmol, 10%);  $R_f = 0.38$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 94%;  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.26-7.36 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{\text{arH}}$ ), 4.50 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.11-4.17 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 2H), 3.62 (dt,  $^3J = 9.5$  Hz,  $^3J = 5.3$  Hz, 1H), 3.27 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.24 (d,  $^3J = 5.0$  Hz, 1H), 2.45 (dd,  $^3J = 14.7$  Hz,  $^3J = 1.8$  Hz, 1H), 2.39 (dt,  $^3J = 14.5$  Hz,  $^3J = 2.1$  Hz, 1H), 2.35 (d,  $^3J = 14.5$  Hz, 1H), 2.21 (dd,  $^3J = 14.6$  Hz,  $^3J = 11.6$  Hz, 1H), 1.77-1.93 (m, 4H), 1.62-1.69 (m, 1H), 1.52-1.58 (m, 1H), 1.46 (td,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H), 1.29 (ddd,  $^2J = 25.1$  Hz,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 3.9$  Hz, 1H);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 205.9 (s), 138.4 (s), 128.5 (d), 127.8 (d), 127.7 (d), 99.3 (s), 75.8 (t), 73.3 (t), 69.8 (d), 66.5 (t), 65.6 (d), 59.5 (q), 51.8 (t), 47.1 (t), 36.3 (t), 34.7 (t), 26.7 (t), 18.8 (t); **GC-MS(EI):**  $t_R = 7.76$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 341 (1), 303 (9), 257 (1) [ $\text{M}^+ - \text{Bn}$ ], 207 (8), 169 (4), 146 (21), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ], 71 (17), 55 (10); **LC-MS(ESI):**  $t_R = 9.41$  min;  $m/z$ : 349.27 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

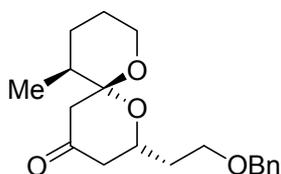
**(2*R*,6*R*,8*S*)-8-((Methoxy)methyl)-2-(1-(methyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



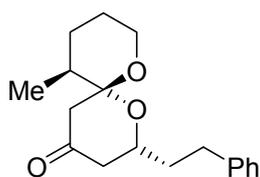
**Ausbeute:** 27.9 mg (0.088 mmol, 10%);  $R_f = 0.42$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 90%;  $[\alpha]_D^{20} = -12.2^\circ$  ( $c = 1.54$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.17-7.32 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{\text{arH}}$ ), 3.93-4.00 (m, 1H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.31 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.27 (t,  $^3J = 4.7$  Hz, 2H), 2.93 (ddd,  $^3J = 13.9$  Hz,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 5.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.70 (ddd,  $^3J = 13.8$  Hz,  $^3J = 10.4$  Hz,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.35-2.50 (m, 3H), 2.23 (dd,  $^3J = 14.3$  Hz,  $^3J = 11.3$  Hz, 1H), 1.82-2.03 (m, 4H), 1.56-1.72 (m, 3H), 1.49 (td,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz, 1H), 1.30 (td,  $^3J = 12.4$  Hz,  $^3J = 4.2$  Hz, 1H), 1.27 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 1H); 206.0 (s), 141.7 (s), 128.6 (d), 128.4 (d), 126.1 (d), 99.4 (s), 75.8 (t), 70.0 (d), 68.3 (d), 59.6 (q), 51.9 (t), 47.1 (t), 37.9 (t), 34.7 (t), 32.0 (t), 26.7 (t), 18.8 (t); **GC-MS(EI):**  $t_R = 7.35$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 318 (6) [ $\text{M}^+$ ], 273 (95), 213 (17), 145 (15), 131 (21), 117 (46), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ], 71 (44), 55 (19); **HR-MS(FAB: 3-NBA):** ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$  318.1831, gem. 319.1889 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

**(2R,6R,8S)-8-((Methoxy)methyl)-2-(1-(methyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

**Ausbeute:** 23.3 mg (0.091 mmol, 10%);  $R_f = 0.48$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 90%;  $[\alpha]_D^{20} = -25.8^\circ$  (c = 1.95, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 3.68-3.74 (m, 1H), 3.59 (ddd, <sup>3</sup>J = 11.3 Hz, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, <sup>3</sup>J = 2.6 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.26-3.39 (m, 2H), 2.39-2.46 (m, 2H), 2.36 (t, <sup>3</sup>J = 15.2 Hz, 1H), 2.18 (dd, <sup>3</sup>J = 14.2 Hz, <sup>3</sup>J = 14.2, <sup>3</sup>J = 11.7 Hz, 1H), 1.92 (dd, <sup>2</sup>J = 26.7 Hz, <sup>3</sup>J = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J = 4.0 Hz, 1H), 1.74-1.85 (m, 2H), 1.46 (td, <sup>3</sup>J = 13.4 Hz, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, 1H), 1.22-1.32 (m, 2H), 1.04 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 0.94 (d, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 206.4 (s), 99.2 (s), 76.0 (t), 73.5 (d), 69.9 (d), 59.6 (q), 51.9 (t), 44.7 (t), 34.9 (t), 33.5 (d), 26.9 (t), 18.8 (q), 18.6 (q); **GC-MS(EI):**  $t_R = 5.74$  min; m / z (rel. Int. [%]): 225 (2) [M<sup>+</sup>-OMe], 211 (88), 169 (9), 135 (9), 127 (12), 97 (100), 84 (61), 71 (95), 55 (52); **LC-MS(ESI):**  $t_R = 9.04$  min; m / z: 257.12 [M+H]<sup>+</sup>.

**(2R,6R,11S)-2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-11-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

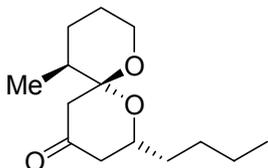
**Ausbeute:** 51.0 mg (0.160 mmol, 18%);  $R_f = 0.45$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 94%;  $dr = 80 / 20$ ; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.25-7.36 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.52 (d, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.49 (d, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.10-4.17 (m, 1H), 3.70-3.77 (m, 1H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.45-3.60 (m, 2H), 2.63 (dd, <sup>3</sup>J = 14.2 Hz, 1H), 2.33-2.39 (m, 1H), 2.16-2.26 (m, 2H), 1.87-1.94 (m, 2H), 1.40-1.70 (m, 5H), 0.97 (d, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 206.7 (s), 138.3 (s), 128.5 (d), 127.8 (d), 127.8 (d), 101.3 (s), 73.3 (t), 66.4 (t), 65.7 (d), 60.8 (t), 49.1 (t), 47.1 (t), 38.5 (d), 36.3 (t), 27.5 (t), 25.8 (t), 16.9 (q); **GC-MS(EI):**  $t_R = 7.57$  min; m / z (rel. Int. [%]): 318 (7) [M<sup>+</sup>], 227 (4), 209 (9), 146 (79), 105 (9), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>], 69 (14), 55 (14).

**(2R,6R,11S)-11-Methyl-2-(2-(phenyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

**Ausbeute:** 37.9 mg (0.131 mmol, 15%);  $R_f = 0.48$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 97%;  $dr = 69 / 31$ ; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.14-7.3 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 3.93-4.00 (m, 1H), 3.45-3.60 (m, 2H), 2.84-3.00 (m, 1H), 2.72 (td, <sup>3</sup>J = 9.3 Hz, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 2H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.18-2.24 (m, 2H), 1.45-2.05 (m, 5H), 1.02 (t,

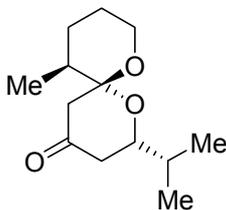
$^2J = 6.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 206.7 (s), 141.8 (s), 128.6 (t), 128.4 (t), 126.1 (t), 101.0 (s), 68.4 (d), 60.8 (t), 49.1 (t), 47.0 (t), 38.6 (d), 37.8 (t), 31.9 (t), 27.5 (t), 25.8 (t), 17.0 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.18$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 288 (43) [ $\text{M}^+$ ], 270 (27), 200 (38), 174 (12), 158 (40), 131 (29), 117 (56), 104 (22), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ].

**(2R,6R,11S)-2-Butyl-11-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



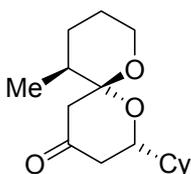
**Ausbeute:** 31.8 mg (0.132 mmol, 15%);  $R_f = 0.33$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 95%;  $dr = 71 / 29$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.84-3.92 (m, 1H), 3.48-3.66 (m, 2H), 2.63 (d,  $^3J = 14.0$  Hz, 1H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.12-2.27 (m, 2H), 1.32-1.70 (m, 6H), 0.98 (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.93 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 207.2 (s), 101.4 (s), 69.0 (d), 60.8 (t), 49.1 (t), 47.2 (t), 38.7 (d), 35.9 (t), 35.5 (t), 27.8 (t), 27.5 (t), 25.9 (t), 22.9 (t), 17.0 (q), 14.2 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R = \text{min}$ ;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 240 (72) [ $\text{M}^+$ ], 225 (3) [ $\text{M}^+ - \text{Me}$ ], 211 (6), 171 (46), 156 (1), 139 (33), 111 (100), 97 (46), 83 (46).

**(2R,6R,11S)-11-Methyl-2-(1-(methyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



**Ausbeute:** 27.4 mg (0.121 mmol, 14%);  $R_f = 0.39$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 97%;  $dr = 81 / 19$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.64 (ddd,  $^3J = 11.5$  Hz,  $^3J = 6.0$  Hz,  $^3J = 3.0$  Hz, 1H), 3.49-3.62 (m, 2H), 2.63 (d,  $^3J = 14.0$  Hz, 1H), 2.35 (dt,  $^3J = 13.8$  Hz,  $^3J = 2.4$  Hz, 1H), 2.15-2.26 (m, 2H), 1.50-1.91 (m, 11H), 1.03 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.99 (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.96 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 207.6 (s), 101.3 (s), 73.4 (d), 60.8 (t), 49.1 (t), 44.4 (t), 38.8 (d), 33.6 (d), 25.9 (t), 18.6 (q), 18.1 (q), 17.0 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 5.46$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 226 (33) [ $\text{M}^+$ ], 183 (17), 157 (44), 139 (71), 112 (50), 97 (100), 87 (16), 69 (67), 55 (47).

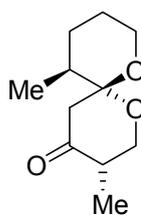
**(2R,6R,11S)-2-Cyclohexyl-11-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



**Ausbeute:** 61.8 mg (0.232 mmol, 26%);  $R_f = 0.45$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 91%;  $dr = 80 / 20$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.65 (ddd,  $^3J = 11.3$  Hz,  $^3J = 6.4$  Hz,  $^3J = 2.9$  Hz, 1H), 3.48-3.58 (m, 2H), 2.62 (d,  $^3J = 14.0$  Hz, 1H), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.00 (dd,  $^3J = 12.7$  Hz, 1H), 1.44-1.81 (m, 10H), 1.03-1.31 (m,

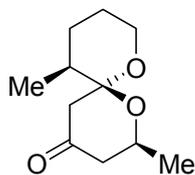
4H), 0.97 (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 209.0 (s), 102.5 (s), 74.1 (d), 62.1 (t), 50.5 (t), 45.8 (t), 44.4 (d), 40.1 (d), 30.3 (t), 30.0 (t), 28.9 (t), 28.0 (t), 27.6 (t), 27.5 (t), 27.3 (t), 18.3 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 6.65$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 266 (100) [M<sup>+</sup>], 248 (32), 197 (20), 179 (48), 152 (26), 136 (90), 109 (37), 94 (64), 55 (67).

### (3*S*,11*S*)-3,11-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on



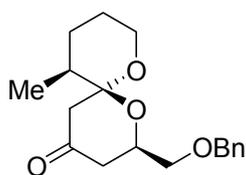
**Ausbeute:** 47.1 mg (0.237 mmol, 26%); **R<sub>f</sub>** = 0.43 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 90%; **dr** = 73 / 27;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 3.93 (dd,  $^3J = 10.7$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H), 3.46-3.58 (m, 3H), 2.71 (dd,  $^3J = 13.7$  Hz,  $^4J = 0.75$  Hz, 1H), 2.53-2.64 (m, 1H), 2.22-2.35 (m, 1H), 1.48-1.90 (m, 4H), 1.26-1.41 (m, 1H), 0.99 ( $^3J = 6.2$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 207.9 (s), 103.0 (s), 65.7 (t), 60.6 (t), 49.3 (t), 44.3 (d), 38.3 (d), 35.4 (d), 27.3 (t), 25.8 (t), 14.5 (q), 9.1 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 5.07$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 198 (35) [M<sup>+</sup>], 168 (7), 157 (5), 140 (17), 129 (100), 112 (21), 97 (20), 87 (43), 69 (31).

### (2*S*,6*S*,11*S*)-2,11-Dimethyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on



**Ausbeute:** 43.0 mg (0.217 mmol, 25%); **R<sub>f</sub>** = 0.43 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 95%; **dr** = 73 / 27;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 3.98-4.08 (m, 1H), 3.45-3.58 (m, 2H), 2.61 (d,  $^3J = 14.2$  Hz, 1H), 2.32-2.38 (m, 1H), 2.10-2.25 (m, 2H), 1.47-1.70 (m, 5H), 1.30 (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 3H), 0.97 (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 207.0 (s), 101.5 (s), 65.2 (d), 60.7 (t), 48.8 (t), 48.5 (t), 38.5 (d), 27.4 (t), 25.9 (t), 21.7 (q), 16.9 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 4.87$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 198 (2) [M<sup>+</sup>], 154 (5), 140 (10), 129 (100), 111 (48), 97 (20), 87 (47), 69 (41), 55 (28).

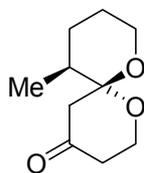
### (2*R*,6*S*,11*S*)-2-((Benzyloxy)methyl)-11-Methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on



**Ausbeute:** 92.5 mg (0.304 mmol, 35%); **R<sub>f</sub>** = 0.50 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 92%; **dr** = 75 / 25;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.23-7.38 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.67 (d,  $^2J = 12.5$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.64 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.09-4.17 (m, 1H), 3.55-3.67 (m, 4H), 2.67 (d,  $^3J = 14.2$  Hz, 1H), 2.32-2.39 (m, 2H), 2.26 (d,  $^3J = 14.5$  Hz, 1H), 1.52-1.70 (m, 3H), 1.01 (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 206.4 (s), 138.4 (s), 128.5 (d), 127.7 (d), 127.5 (d), 101.7 (s), 73.5 (t), 72.4

(t), 68.7 (d), 60.8 (t), 49.0 (t), 43.2 (t), 38.4 (d), 27.7 (t), 25.7 (t), 16.9 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.32$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 304 (20) [ $M^+$ ], 286 (1), 198 (8), 183 (29), 157 (18), 139 (35), 128 (9), 107 (21), 91 (100) [ $Bn^+$ ].

**(6*R*,11*S*)-11-Methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



**Ausbeute:** 24.4 mg (0.132 mmol, 15%);  $R_f = 0.50$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1);

**Reinheit:** 94%;  $dr = 87 / 13$ ;  **$^1H$ -NMR** (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 4.02 (dd,

$^3J = 10.7$  Hz,  $^3J = 8.2$  Hz, 1H), 3.91 (td,  $^3J = 11.6$  Hz,  $^3J = 3.2$  Hz, 1H), 3.51-3.60

(m, 2H), 2.69 (d,  $^3J = 14.2$  Hz, 1H), 2.53 (ddd,  $^3J = 14.3$  Hz,  $^3J = 11.6$  Hz,

$^3J = 7.6$  Hz, 1H), 2.30 (d,  $^3J = 14.5$  Hz, 1H), 2.25 (dd,  $^3J = 14.2$  Hz,  $^3J = 1.8$  Hz, 1H),

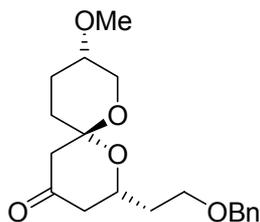
1.50-1.72 (m, 5H), 0.98 (d,  $^3J = 6.0$  Hz, 3H,  $CH_3$ );  **$^{13}C$ -NMR** (125.8 MHz,

$CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 207.8 (s), 103.4 (s), 62.1 (t), 60.5 (t), 51.0 (t), 42.4 (t), 39.9 (d), 28.6 (t),

27.1 (t), 18.2 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 4.90$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 184 (18) [ $M^+$ ], 154 (1), 139

(5), 126 (14), 115 (100), 97 (15), 87 (51), 70 (22), 55 (39).

**(2*R*,6*S*,9*S*)-2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-9-methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



**Ausbeute:** 52.7 mg (0.158 mmol, 18%);  $R_f = 0.46$

(Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 95%;  **$^1H$ -NMR** (500.1 MHz,

$CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.23-7.35 (m, 5H,  $5 \times C_{ar}H$ ), 4.51 (d,  $^2J = 11.8$  Hz,

1H,  $PhCH_2$ ), 4.46 (d,  $^2J = 11.5$  Hz, 1H,  $PhCH_2$ ), 4.11 (ddd,

$^3J = 11.4$  Hz,  $^3J = 6.4$  Hz,  $^3J = 2.7$  Hz, 1H), 3.70 (dd,  $^3J = 9.2$  Hz,

$^3J = 7.2$  Hz, 1H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.61 (dt,  $^3J = 9.4$  Hz,  $^3J = 5.2$  Hz, 1H), 3.31 (s, 3H,

$OCH_3$ ), 3.21-3.32 (m, 2H), 2.32-2.42 (m, 3H), 2.21 (dd,  $^3J = 14.6$  Hz,  $^3J = 11.5$  Hz, 1H),

1.91-2.00 (m, 2H), 1.88 (dd,  $^3J = 11.9$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz, 2H), 1.69-1.80 (m, 1H), 1.57 (ddd,

$^3J = 13.4$  Hz,  $^3J = 13.9$  Hz,  $^3J = 4.7$  Hz, 1H);  **$^{13}C$ -NMR** (125.8 MHz,

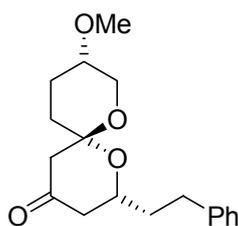
$CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 205.5 (s), 138.3 (s), 128.5 (d), 127.9 (d), 127.7 (d), 98.3 (s), 73.9 (d), 73.3

(t), 66.3 (t), 66.0 (d), 62.9 (t), 56.5 (q), 50.9 (t), 47.0 (t), 36.2 (t), 34.2 (t), 25.3 (t); **GC-**

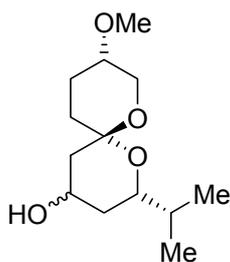
**MS(EI)**:  $t_R = 7.85$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 334 (3) [ $M^+$ ], 243 (3) [ $M^+ - Bn$ ], 199 (5), 146 (36),

111 (32), 91 (100) [ $Bn^+$ ], 71 (12), 58 (14); **HR-MS(EI)**: ber. für  $C_{19}H_{26}O_5$  334.1780, gem.

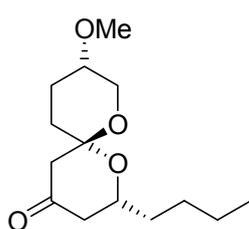
334.1802 [ $M^+$ ].

**(2*R*,6*S*,9*S*)-9-Methoxy-2-(2-(phenyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

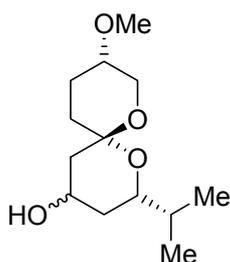
**Ausbeute:** 28.9 mg (0.095 mmol, 11%);  $R_f = 0.34$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 93%;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.10-7.30 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 3.91 (dddd,  $^2J = 11.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 8.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 4.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 3.0 \text{ Hz}$ , 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.20-3.31 (m, 2H), 2.91 (ddd,  $^3J = 13.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 10.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 5.3 \text{ Hz}$ , 1H), 2.67 (ddd,  $^3J = 13.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 5.8 \text{ Hz}$ , 1H), 2.32-2.45 (m, 3H), 2.22 (dd,  $^3J = 14.1 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 11.3 \text{ Hz}$ , 1H), 1.73-2.03 (m, 5H), 1.58 (dd,  $^3J = 13.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 9.0 \text{ Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 205.5 (s), 141.5 (s), 128.6 (d), 128.4 (d), 126.1 (d), 98.4 (s), 73.9 (d), 68.8 (d), 62.9 (t), 56.5 (q), 51.0 (t), 47.0 (t), 34.2 (t), 32.0 (t), 25.1 (t); **GC-MS(EI):**  $t_R = 7.41 \text{ min}$ ;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 304 (18) [ $\text{M}^+$ ], 274 (5), 216 (22), 174 (18), 158 (32), 128 (47), 104 (14), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ], 71 (24).

**(2*R*,4*RS*,6*S*,9*S*)-9-Methoxy-2-(1-(methyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**

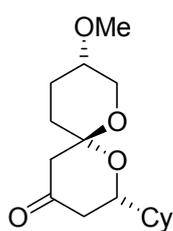
**Ausbeute:** 10.1 mg (0.039 mmol, 60%);  $R_f = 0.39$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 93%;  $dr = 63 / 37$ ; **GC-MS(EI):**  $t_R = 5.98 \text{ min}$ ;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 226 (26) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 207 (5), 183 (1), 170 (100), 128 (22), 113 (21), 95 (36), 71 (46), 58 (43).

**(2*R*,6*S*,9*S*)-2-Butyl-9-methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

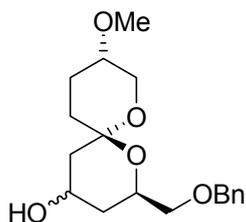
**Ausbeute:** 33.4 mg (0.130 mmol, 15%);  $R_f = 0.32$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 92%;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.81-3.88 (m, 1H), 3.66-3.76 (m, 1H), 3.56 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.22-3.31 (m, 2), 2.32-2.42 (m, 3H), 2.18 (dd,  $^3J = 14.0 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 11.5 \text{ Hz}$ , 1H), 1.94-2.00 (m, 2H), 1.47-1.82 (m, 5H), 1.28-1.38 (m, 3H), 0.90 (t,  $^3J = 7.1 \text{ Hz}$ , 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 205.8 (s), 98.4 (s), 74.1 (d), 69.4 (d), 62.9 (t), 56.5 (q), 51.0 (t), 47.1 (t), 36.0 (t), 34.3 (t), 27.7 (t), 25.2 (t), 22.8 (t), 14.1 (q); **GC-MS(EI):**  $t_R = 6.10 \text{ min}$ ;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 256 (11) [ $\text{M}^+$ ], 226 (83), 181 (19), 168 (100), 155 (25), 126 (52), 110 (97), 83 (58), 71 (53); **HR-MS(EI):** ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4$  256.1675, gem. 256.1655 [ $\text{M}^+$ ].

**(2R,4RS,6S,9S)-9-Methoxy-2-(1-(methyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**

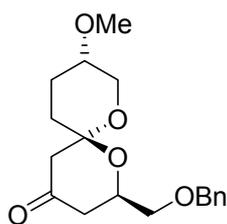
**Ausbeute:** 15.8 mg (0.065 mmol, 91%);  $R_f = 0.37$   
 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 97%;  
 $R_f$  = (Cyclohexan / EtOAc = ); **GC-MS(EI):**  $t_R = 5.67$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 244 (1) [ $M^+$ ], 214 (30), 201 (5), 183 (15), 156 (100), 128 (16), 99 (65), 71 (39), 58 (27).

**(2R,6S,9S)-2-Cyclohexyl-9-methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

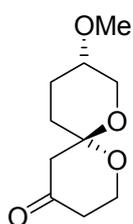
**Ausbeute:** 19.2 mg (0.068 mmol, 8%);  $R_f = 0.33$   
 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 91%;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 3.65-3.70 (m, 1H), 3.57 (ddd,  $^3J = 11.5$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz,  $^3J = 2.7$  Hz, 1H), 3.34 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.22-3.28 (m, 2H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.18 (dd,  $^3J = 13.9$  Hz,  $^3J = 11.4$  Hz, 1H), 2.05 (d,  $^3J = 12.8$  Hz, 1H), 1.92-2.00 (m, 2H), 1.58-1.80 (m, 6H), 1.56 (ddd,  $^3J = 13.7$  Hz,  $^3J = 13.8$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, 1H), 1.46 (ddt,  $^2J = 18.8$  Hz,  $^3J = 11.4$  Hz,  $^3J = 3.6$  Hz, 1H), 1.07-1.28 (m, 4H), 1.01 (ddd,  $^2J = 24.2$  Hz,  $^3J = 12.2$  Hz,  $^3J = 3.3$  Hz, 2H); 206.5 (s), 98.2 (s), 74.1 (d), 73.2 (d), 62.9 (t), 56.6 (q), 51.1 (t), 44.7 (t), 43.1 (d), 34.4 (t), 29.1 (t), 28.9 (t), 26.5 (t), 26.2 (t), 26.0 (t), 25.3 (t); **GC-MS(EI):**  $t_R = 6.92$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 282 (4) [ $M^+$ ], 252 (60), 207 (8), 194 (55), 152 (100), 136 (63), 109 (38), 94 (68), 55 (68); **HR-MS(EI):** ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4$  282.1831, gem. 282.1806 [ $M^+$ ].

**(2R,4RS,6R,9S)-2-((Benzyloxy)methyl)-9-methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**

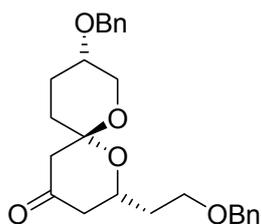
**Ausbeute:** 26.0 mg (0.081 mmol, 69%);  $R_f = 0.44$   
 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 98%;  $d_r = 78 / 22$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.27-7.37 (m, 5H  $5 \times \text{C}_{ar}\text{H}$ ), 4.62 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.07-4.18 (m, 2H), 3.73-3.82 (m, 2H), 3.55 (d,  $^3J = 4.7$  Hz, 1H), 3.37 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.24-3.27 (m, 1H), 1.96-2.06 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 1.45-1.63 (m, 4H), 1.20-1.32 (m, 2H); **GC-MS(EI):**  $t_R = 7.60$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 322 (1) [ $M^+$ ], 304 (2) [ $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 201 (17), 183 (35), 157 (20), 129 (21), 107 (22), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ], 71 (24).

**(2R,6R,9S)-2-((Benzyloxy)methyl)-9-methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

**Ausbeute:** 75.1 mg (0.234 mmol, 27%); **R<sub>f</sub>** = 0.38 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 92%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.23-7.35 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.61 (d, <sup>2</sup>J = 12.3 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.57 (d, <sup>2</sup>J = 12.3 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.07 (ddt, <sup>3</sup>J = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, <sup>3</sup>J = 3.4 Hz, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.53-3.62 (m, 3H), 3.31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.19-3.23 (m, 1H), 2.50 (dd, <sup>3</sup>J = 14.7 Hz, <sup>3</sup>J = 1.6 Hz, 1H), 2.39 (dd, <sup>3</sup>J = 14.7 Hz, <sup>3</sup>J = 11.4 Hz, 1H), 2.34 (d, <sup>3</sup>J = 14.6 Hz, 1H), 2.31 (ddd, <sup>3</sup>J = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J = 3.3 Hz, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, 1H), 1.96-2.04 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 2H), 1.63-1.69 (m, 1H); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 205.4 (s), 138.2 (s), 128.5 (d), 127.8 (d), 127.6 (d), 99.1 (s), 73.5 (t), 72.2 (t), 72.2 (d), 68.9 (d), 62.0 (t), 56.2 (q), 51.3 (t), 43.0 (t), 29.3 (t), 22.1 (t); **GC-MS(EI):** t<sub>R</sub> = 7.65 min; m / z (rel. Int. [%]): 320 (2) [M<sup>+</sup>], 199 (32), 169 (6), 155 (34), 129 (18), 111 (14), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>], 71 (19), 58 (14); **HR-MS(FAB: 3-NBA):** ber. für C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> 320.1626, gem. 321.1680 [M+H]<sup>+</sup>.

**(6R,9S)-9-Methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

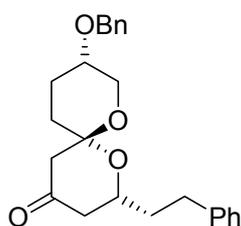
**Ausbeute:** 55.2 mg (0.276 mmol, 31%); **R<sub>f</sub>** = 0.34 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 95%; **dr** = 50 / 50; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 3.94-4.02 (m, 1H), 3.81-3.91 (m, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.32 (s, 1.5 h, CH<sub>3</sub>), 3.31 (s, 1.5 h, CH<sub>3</sub>), 3.22-3.28 (m, 1H), 2.24-2.60 (m, 4H), 1.89-2.00 (m, 2H), 1.78-1.87 (m, 1H), 1.49-1.75 (m, 2H); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 205.5 (s), 99.4 (s), 99.0 (s), 73.8 (d), 72.2 (d), 62.7 (t), 61.8 (t), 59.4 (t), 59.2 (t), 56.5 (q), 56.2 (q), 51.9 (t), 51.4 (t), 41.0 (t), 41.0 (t), 37.2 (t), 34.0 (t), 29.4 (t), 24.9 (t), 22.0 (t); **GC-MS(EI):** t<sub>R</sub> = 5.30 min; m / z (rel. Int. [%]): 200 (18) [M<sup>+</sup>], 170 (25), 138 (3), 125 (19), 112 (100), 96 (10), 84 (17), 71 (16), 58 (35).

**(2R,6S,9S)-9-Benzyloxy-2-(2-(benzyloxy)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

**Ausbeute:** 42.0 mg (0.102 mmol, 12%); **R<sub>f</sub>** = 0.33 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 90%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.15-7.40 (m, 10H, 10 × C<sub>ar</sub>H), 4.57 (d, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.55 (d, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.51 (d, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.50 (d, <sup>2</sup>J = 11.7 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.12-4.20 (m, 1H), 3.74 (dd, <sup>3</sup>J = 9.1 Hz, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 1H), 3.70 (ddd, <sup>3</sup>J = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, <sup>3</sup>J = 1.7 Hz, 1H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.50 (tt, <sup>3</sup>J = 10.6 Hz, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, 1H), 3.41

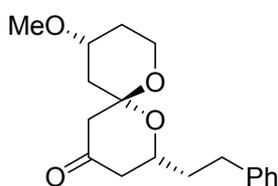
(dd,  $^3J = 10.4$  Hz,  $^3J = 10.4$  Hz, 1H), 2.34-2.44 (m, 3H), 2.24 (dd,  $^3J = 14.2$  Hz,  $^3J = 11.5$  Hz, 1H), 1.84-2.04 (m, 5H), 1.59 (ddd,  $^3J = 13.7$  Hz,  $^3J = 13.7$  Hz,  $^3J = 4.7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 206.8 (s), 138.3 (s), 129.9 (d), 129.2 (d), 129.0 (d), 99.6 (s), 74.7 (t), 73.4 (d), 72.2 (t), 67.7 (t), 67.4 (d), 64.5 (t), 52.3 (t), 48.4 (t), 37.6 (t), 35.7 (t), 27.1 (t); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 11.32$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 410 (4) [ $\text{M}^+$ ], 392 (1) [ $\text{M}^+ - \text{Bn}$ ], 319 (3), 281 (6), 207 (17), 181 (3), 146 (16), 111 (16), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ]; LC-MS(ESI):  $t_R = 10.39$  min;  $m/z$ : 411.43 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

**(2R,6S,9S)-9-Benzyloxy-2-(2-(phenyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



**Ausbeute:** 19.4 mg (0.051 mmol, 6%);  $R_f = 0.44$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 94%;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.24-7.38 (m, 10H,  $10 \times \text{C}_{\text{arH}}$ ), 4.60 (d,  $^2J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.54 (d,  $^2J = 11.7$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.94 (dddd,  $^2J = 11.8$  Hz,  $^3J = 7.9$  Hz,  $^3J = 3.9$  Hz,  $^3J = 3.3$  Hz, 1H), 3.68 (ddd,  $^3J = 10.3$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz,  $^3J = 1.2$  Hz, 1H), 3.50 (tt,  $^3J = 10.6$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz, 1H), 3.34 (t,  $^3J = 10.5$  Hz, 1H), 2.94 (ddd,  $^3J = 13.7$  Hz,  $^3J = 1.5$  Hz,  $^3J = 5.2$  Hz, 1H), 2.71 (ddd,  $^3J = 13.9$  Hz,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 5.9$  Hz, 1H), 2.42 (t,  $^3J = 13.7$  Hz, 2H), 2.37 (d,  $^3J = 14.2$  Hz, 1H), 2.25 (dd,  $^3J = 14.2$  Hz,  $^3J = 11.5$  Hz, 1H), 1.85-2.05 (m, 5H), 1.60 (td,  $^3J = 13.7$  Hz,  $^3J = 5.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 205.4 (s), 138.5 (s), 128.5 (t), 127.8 (t), 126.1 (t), 98.5 (s), 72.2 (d), 71.0 (t), 68.9 (d), 63.2 (t), 51.0 (t), 47.0 (t), 37.9 (t), 34.4 (t), 32.0 (t), 25.7 (t); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 10.11$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 380 (4) [ $\text{M}^+$ ], 281 (6), 207 (19), 174 (6), 158 (12), 131 (11), 117 (22), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ], 65 (6); LC-MS(ESI):  $t_R = 11.25$  min;  $m/z$ : 381.30 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

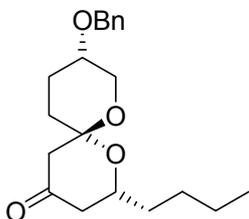
**(2R,6S,10R)-10-Methoxy-2-(2-(phenyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



**Ausbeute:** 28.2 mg (0.093 mmol, 11%);  $R_f = 0.45$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 94%;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.16-7.33 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{\text{arH}}$ ), 3.88-3.95 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.48 (t,  $^3J = 12.2$  Hz, 1H), 3.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.30-3.43 (m, 1H), 2.89 (ddd,  $^3J = 14.2$  Hz,  $^3J = 9.9$  Hz,  $^3J = 5.2$  Hz, 1H), 2.68 (ddd,  $^3J = 13.9$  Hz,  $^3J = 9.9$  Hz,  $^3J = 5.9$  Hz, 1H), 2.46 (d,  $^3J = 4.0$  Hz, 1H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.16-2.33 (m, 2H), 1.94-2.05 (m, 2H), 1.84-1.93 (m, 1H), 1.39-1.50 (m, 1H), 1.35 (t,  $^3J = 12.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 205.0 (s), 141.5 (s), 128.6 (t), 128.4 (t), 126.2 (t), 100.8 (s), 72.7 (d), 68.8 (d), 59.5 (t), 55.6 (q), 51.8 (t), 47.1 (t), 41.3 (t), 37.6 (t), 32.0 (t), 31.1

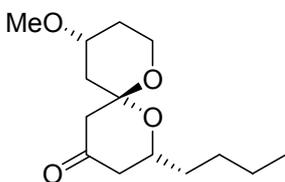
(t); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.38$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 304 (10) [ $M^+$ ], 272 (14), 199 (7), 174 (23), 155 (22), 131 (54), 117 (33), 104 (16), 91 (100) [ $Bn^+$ ].

**(2R,6S,9S)-9-Benzoyloxy-2-butyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

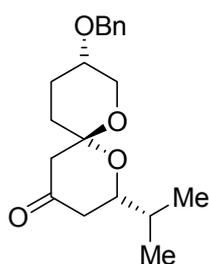


**Ausbeute:** 36.3 mg (0.109 mmol, 12%);  $R_f = 0.48$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 94%;  **$^1H$ -NMR** (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.27-7.37 (m, 5H,  $5 \times C_{ar}H$ ), 4.59 (d,  $^2J = 12.0$  Hz, 1H,  $PhCH_2$ ), 4.53 (d,  $^2J = 12.0$  Hz, 1H,  $PhCH_2$ ), 3.83-3.90 (m, 1H), 3.70 (ddd,  $^3J = 10.2$  Hz,  $^3J = 4.7$  Hz,  $^3J = 2.0$  Hz, 1H), 3.49 (tt,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, 1H), 3.35 (t,  $^3J = 10.4$  Hz, 1H), 2.33-2.43 (m, 3H), 2.19 (dd,  $^3J = 14.2$  Hz,  $^3J = 11.5$  Hz, 1H), 1.85-2.03 (m, 3H), 1.50-1.72 (m, 5H), 1.31-1.40 (m, 3H), 0.93 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H,  $CH_3$ );  **$^{13}C$ -NMR** (125.8 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 207.1 (s), 139.8 (s), 129.9 (d), 129.2 (d), 129.1 (d), 99.7 (s), 73.6 (d), 72.3 (t), 70.7 (d), 64.5 (t), 52.4 (t), 48.5 (t), 37.3 (t), 35.8 (t), 29.1 (t), 27.0 (t), 24.1 (t), 15.4 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.81$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 302 (7), 231 (4), 203 (10), 168 (29), 126 (12), 111 (19), 91 (100) [ $Bn^+$ ], 55 (15).

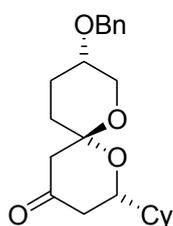
**(2R,6S,10R)-2-Butyl-10-methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



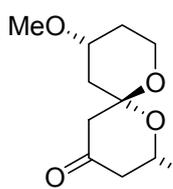
**Ausbeute:** 44.8 mg (0.175 mmol, 20%);  $R_f = 0.31$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 94%;  **$^1H$ -NMR** (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.79 (ddt,  $^3J = 11.4$  Hz,  $^3J = 7.9$  Hz,  $^3J = 3.4$  Hz, 1H), 3.59-3.70 (m, 2H), 3.51 (ddd,  $^3J = 11.4$  Hz,  $^3J = 13.0$  Hz,  $^3J = 2.0$  Hz, 1H), 3.35 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.38-2.41 (m, 2H), 2.34 (ddd,  $^3J = 14.3$  Hz,  $^3J = 2.6$  Hz,  $^3J = 1.1$  Hz, 1H), 2.26 (ddd,  $^3J = 12.6$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz,  $^3J = 1.9$  Hz, 1H), 2.18 (dd,  $^3J = 14.3$  Hz,  $^3J = 11.3$  Hz, 1H), 1.97 (ddd,  $^3J = 12.6$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz,  $^3J = 2.1$  Hz, 1H), 1.22-1.65 (m, 8H), 0.91 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ );  **$^{13}C$ -NMR** (125.8 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 205.4 (s), 100.6 (s), 72.7 (d), 69.2 (d), 59.4 (t), 55.5 (q), 51.8 (t), 47.2 (t), 41.3 (t), 35.9 (t), 31.0 (t), 27.8 (t), 22.7 (t), 14.1 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 6.10$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 256 (10) [ $M^+$ ], 225 (6), 199 (5), 167 (37), 155 (22), 131 (100), 113 (40), 97 (53), 71 (50); **HR-MS(EI)**: ber. für  $C_{14}H_{24}O_4$  256.1675, gem. 256.1645 [ $M^+$ ].

**(2R,6S,9S)-9-Benzoyloxy-2-(1-(methyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

**Ausbeute:** 25.2 mg (0.079 mmol, 9%); **R<sub>f</sub>** = 0.44 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 96%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.27-7.37 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.59 (d, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.53 (d, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 3.69 (ddd, <sup>3</sup>J = 10.3 Hz, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, <sup>3</sup>J = 1.9 Hz, 1H), 3.58 (ddd, <sup>3</sup>J = 11.4 Hz, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, <sup>3</sup>J = 2.7 Hz, 1H), 3.49 (tt, <sup>3</sup>J = 10.6 Hz, <sup>3</sup>J = 4.7 Hz, 1H), 3.36 (t, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, 1H), 2.33-2.44 (m, 3H), 2.20 (dd, <sup>3</sup>J = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J = 11.5 Hz, 1H), 1.95-2.03 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.81 (td, <sup>3</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 1H), 1.58 (ddd, <sup>3</sup>J = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J = 13.5 Hz, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 1H), 1.06 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.95 (d, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 206.3 (s), 139.8 (s), 128.6 (d), 127.9 (d), 127.8 (d), 98.3 (s), 73.9 (d), 72.3 (d), 70.9 (t), 63.2 (t), 51.0 (t), 44.5 (t), 34.5 (t), 33.4 (d), 25.8 (t), 18.6 (q), 18.5 (q); **GC-MS(EI):** t<sub>R</sub> = 7.55 min; m / z (rel. Int. [%]): 318 (2) [M<sup>+</sup>], 288 (9), 231 (11), 203 (9), 154 (52), 112 (49), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>], 69 (21), 55 (10).

**(2R,6S,9S)-9-Benzoyloxy-2-cyclohexyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

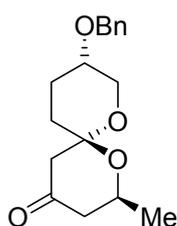
**Ausbeute:** 39.2 mg (0.109 mmol, 12%); **R<sub>f</sub>** = 0.50 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 94%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.24-7.40 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.59 (dd, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.53 (dd, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.09-4.16 (m, 1H), 3.56-3.71 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 1H), 3.35 (ddd, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz, 1H), 2.31-2.44 (m, 3H), 2.20 (td, <sup>3</sup>J = 12.8 Hz, <sup>3</sup>J = 3.7 Hz, 1H), 1.41-2.12 (m, 9H), 0.99-1.32 (m, 5H); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 206.4 (s), 138.5 (s), 128.6 (d), 127.9 (d), 127.8 (d), 98.2 (s), 73.2 (d), 72.3 (d), 71.0 (t), 63.2 (t), 51.1 (t), 44.6 (t), 43.0 (d), 34.5 (t), 29.1 (t), 28.8 (t), 26.6 (t), 26.2 (t), 26.0 (t), 25.7 (t); **GC-MS(EI):** t<sub>R</sub> = 9.04 min; m / z (rel. Int. [%]): 358 (1) [M<sup>+</sup>], 328 (7), 231 (9), 207 (7), 194 (25), 152 (26), 137 (19), 109 (12), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>].

**(2R,6S,10R)-2-Cyclohexyl-10-methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

**Ausbeute:** 16.2 mg (0.057 mmol, 7%); **R<sub>f</sub>** = 0.41 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 90%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 3.64-3.73 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 2H), 3.37 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.38-2.55 (m, 3H), 2.27 (ddd, <sup>3</sup>J = 12.6 Hz, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, <sup>3</sup>J = 1.9 Hz, 1H), 2.20 (dd, <sup>3</sup>J = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J = 11.7 Hz, 1H), 1.95-2.06 (m, 2H), 1.61-1.81 (m,

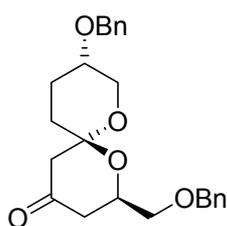
4H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.34 (dd,  $^3J = 12.5$  Hz,  $^3J = 11.2$  Hz, 1H), 1.11-1.28 (m, 3H), 1.03 (dd,  $^3J = 12.0$  Hz,  $^3J = 3.0$  Hz, 1H), 0.98 (dd,  $^3J = 12.3$  Hz,  $^3J = 3.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 207.3 (s), 100.5 (s), 74.5 (d), 74.2 (d), 60.8 (t), 57.9 (q), 53.3 (t), 46.0 (t), 44.3 (d), 42.7 (t), 32.4 (t), 30.4 (t), 30.1 (t), 27.9 (t), 27.5 (t), 27.3 (t); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 6.90$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 282 (2) [ $\text{M}^+$ ], 199 (39), 167 (85), 152 (49), 138 (22), 123 (100), 94 (39), 71 (29), 55 (37).

**(2S,6R,9S)-9-Benzyloxy-2-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

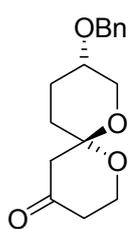


**Ausbeute:** 20.0 mg (0.069 mmol, 8%);  $R_f = 0.42$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 91%;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.26-7.37 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{ar}\text{H}$ ), 4.58 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.54 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.04 (dtd,  $^2J = 17.5$  Hz,  $^3J = 6.2$  Hz,  $^3J = 2.7$  Hz, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 3.60 (dd,  $^3J = 12.2$  Hz,  $^3J = 1.5$  Hz, 1H), 3.42-3.45 (m, 1H), 2.54 (dd,  $^3J = 14.6$  Hz,  $^3J = 1.9$  Hz, 1H), 2.39 (dt,  $^3J = 14.5$  Hz,  $^3J = 2.4$  Hz, 1H), 2.35 (d,  $^3J = 15.2$  Hz, 1H), 2.20 (dd,  $^3J = 14.3$  Hz,  $^3J = 11.3$  Hz, 1H), 1.95-2.10 (m, 2H), 1.87-1.92 (m, 1H), 1.64-1.69 (m, 1H), 1.32 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 205.8 (s), 138.7 (s), 128.6 (d), 128.5 (d), 127.7 (d), 99.0 (s), 70.1 (t), 69.8 (d), 65.7 (d), 62.3 (t), 51.2 (t), 48.5 (t), 29.7 (t), 22.7 (t), 21.8 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.15$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 290 (2) [ $\text{M}^+$ ], 229 (4), 207 (3), 169 (4), 139 (7), 126 (38), 105 (7), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ], 65 (11).

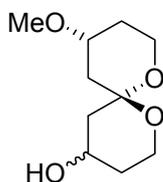
**(2R,6R,9S)-9-Benzyloxy-2-((benzyloxy)methyl)-2-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



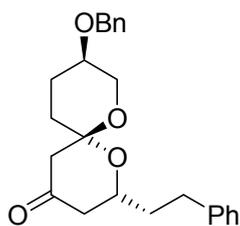
**Ausbeute:** 30.2 mg (0.076 mmol, 9%);  $R_f = 0.34$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 95%;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.24-7.38 (m, 10H,  $10 \times \text{C}_{ar}\text{H}$ ), 4.64 (d,  $^2J = 12.5$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.61 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.59 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.54 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.12 (ddt,  $^3J = 11.5$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz,  $^3J = 3.4$  Hz, 1H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.65 (dd,  $^3J = 12.2$  Hz,  $^3J = 1.5$  Hz, 1H), 3.57-3.63 (m, 2H), 3.43-3.46 (m, 1H), 2.57 (dd,  $^3J = 14.8$  Hz,  $^3J = 1.6$  Hz, 1H), 2.34-2.48 (m, 4H), 1.97-2.12 (m, 2H), 1.88-1.94 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 206.8 (s), 139.6 (s), 139.2 (s), 129.9 (d), 129.9 (d), 129.2 (d), 129.2 (d), 129.0 (d), 129.0 (d), 100.5 (s), 74.9 (t), 73.7 (t), 71.4 (t), 71.1 (d), 70.3 (d), 63.7 (t), 52.7 (t), 44.5 (t), 30.8 (t), 24.0 (t); **LC-MS(ESI)**:  $t_R = 10.03$  min;  $m/z$ : 397.18 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

**(6*R*,9*S*)-9-Benzyloxy-2-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

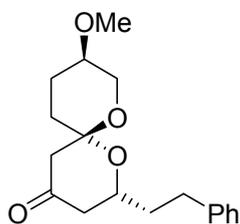
**Ausbeute:** 32.0 mg (0.116 mmol, 13%);  $R_f = 0.37$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1);  
**Reinheit:** 97%;  $dr = 50 / 50$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.25-7.38 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 4.59 (d,  $^2J = 12.0$  Hz, 0.5H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.58 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 0.5H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.54 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 0.5H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.52 (d,  $^2J = 11.7$  Hz, 0.5H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.00-4.06 (m, 1H), 3.92 (ddd,  $^2J = 23.4$  Hz,  $^3J = 11.3$  Hz,  $^3J = 3.1$  Hz, 1H), 3.76-3.81 (m, 0.5H), 3.72 (ddd,  $^3J = 10.4$  Hz,  $^3J = 4.7$  Hz,  $^3J = 2.1$  Hz, 0.5H), 3.64 (dd,  $^3J = 12.2$  Hz,  $^3J = 1.5$  Hz, 0.5 H), 3.50 (tt,  $^3J = 10.4$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz, 0.5H), 3.43-3.45 (m, 0.5H), 3.40 (t,  $^3J = 10.4$  Hz, 0.5H), 2.52-2.61 (m, 1.5H), 2.30-2.49 (m, 2.5H), 1.94-2.03 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 1H), 1.65-1.70 (m, 0.5H), 1.57 (td,  $^3J = 13.7$  Hz,  $^3J = 5.2$  Hz, 0.5H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 134.0 (s), 139.8 (s), 129.9 (d), 129.8 (d), 129.8 (d), 129.2 (d), 129.0 (d), 129.0 (d), 111.1 (s), 100.9 (s), 73.4 (d), 72.2 (t), 71.4 (t), 71.1 (d), 64.4 (t), 63.6 (t), 60.6 (t), 53.4 (t), 52.8 (t), 42.4 (t), 42.4 (t), 35.5 (t), 31.0 (t), 26.8 (t), 24.0 (t),  $R_f$  = (Cyclohexan / EtOAc = ); **GC-MS(EI):**  $t_R = 7.17$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 276 (5) [ $\text{M}^+$ ], 203 (9), 185 (2), 170 (6), 155 (31), 125 (16), 112 (54), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ], 55 (13).

**(4*RS*,10*R*)-10-Methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**

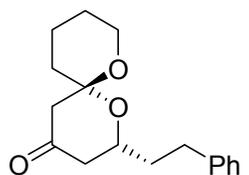
**Ausbeute:** 16.3 mg (0.081 mmol, 79%);  $R_f = 0.42$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 95%;  $dr = 54 / 46$ ; **GC-MS(EI):**  $t_R = 5.15$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 202 (1), 185 (12), 171 (52), 157 (27), 144 (3), 131 (100), 117 (57), 71 (60), 58 (62);  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.96 (dd,  $^3J = 11.2$  Hz,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H), 3.85 (td,  $^3J = 11.6$  Hz,  $^3J = 3.0$  Hz, 1H), 3.72 (dd,  $^3J = 11.3$  Hz,  $^3J = 5.3$  Hz, 1H), 3.65 (ddd,  $^3J = 15.8$  Hz,  $^3J = 11.2$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz, 1H), 3.56 (ddd,  $^3J = 11.5$  Hz,  $^3J = 12.8$  Hz,  $^3J = 2.3$  Hz, 1H), 3.31 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.55 (ddd,  $^3J = 14.6$  Hz,  $^3J = 12.2$  Hz,  $^3J = 7.9$  Hz, 1H), 2.46 (s, 2H), 2.21-2.31 (m, 2H), 1.90-1.97 (m, 1H), 1.42 (ddd,  $^2J = 24.5$  Hz,  $^3J = 12.2$  Hz,  $^3J = 5.2$  Hz, 1H), 1.30 (t,  $^3J = 12.3$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 204.9 (s), 101.2 (s), 72.6 (d), 59.5 (t), 59.1 (t), 55.6 (q), 52.3 (t), 41.1 (t), 41.1 (t), 31.0 (t); **GC-MS(EI):**  $t_R = 5.27$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 202 (60) [ $\text{M}^+$ ], 184 (1) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 169 (28), 131 (36), 112 (51), 97 (34), 86 (81), 71 (100), 58 (96).

**(2R,6S,9R)-9-Benzoyloxy-2-(2-(phenyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-**

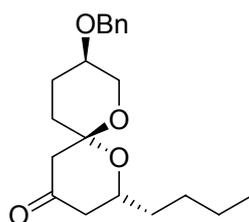
**Ausbeute:** 61.5 mg (0.162 mmol, 18%);  $R_f = 0.41$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 97%;  $[\alpha]_D^{20} = 44.3^\circ$  ( $c = 1.60$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $dr = 83 / 17$ ;  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.15-7.39 (m, 10H,  $10 \times \text{C}_{\text{arH}}$ ), 4.59 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.55 (d,  $^2J = 12.2$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.92-4.00 (m, 1H), 3.71-3.76 (m, 1H), 3.54 (dd,  $^3J = 12.2$  Hz,  $^3J = 1.3$  Hz, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 2.91 (ddd,  $^3J = 13.7$  Hz,  $^3J = 10.7$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 1H), 2.65-2.74 (m, 1H), 2.57 (dd,  $^3J = 14.5$  Hz,  $^3J = 1.5$  Hz, 1H), 2.35-2.44 (m, 2H), 2.26 (dd,  $^3J = 14.2$  Hz,  $^3J = 11.5$  Hz, 1H), 1.86-2.09 (m, 5H), 1.68-1.73 (m, 1H);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 205.6 (s), 141.5 (s), 138.6 (s), 128.6 (d), 128.5 (d), 128.3 (d), 128.3 (d), 127.7 (d), 126.2 (d), 99.0 (s), 70.1 (t), 69.7 (d), 69.0 (d), 62.3 (t), 51.5 (t), 47.1 (t), 37.8 (t), 32.0 (t), 29.7 (t), 22.7 (t); **GC-MS(EI):**  $t_R = 10.40$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 380 (3)  $[\text{M}^+]$ , 319 (2), 289 (1), 216 (20), 174 (5), 131 (9), 117 (19), 91 (100)  $[\text{Bn}^+]$ , 65 (8); **LC-MS(ESI):**  $t_R = 10.57$  min;  $m/z$ : 381.32  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; **HR-MS(FAB: 3-NBA):** ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_4$  380.1988, gem. 381.2040  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(2R,6S,9R)-9-Methoxy-2-(2-(phenyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

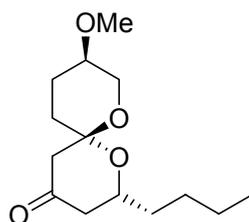
**Ausbeute:** 63.9 mg (0.210 mmol, 24%);  $R_f = 0.44$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 94%;  $dr = 85 / 15$ ;  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.14-7.29 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{\text{arH}}$ ), 3.92 (dddd,  $^3J = 11.5$  Hz,  $^3J = 8.3$  Hz,  $^3J = 3.9$  Hz,  $^3J = 3.0$  Hz, 1H), 3.67 (dt,  $^3J = 12.1$  Hz,  $^3J = 2.0$  Hz, 1H), 3.48 (dd,  $^3J = 12.4$  Hz,  $^3J = 1.6$  Hz, 1H), 3.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.19-3.23 (m, 1H), 2.89 (ddd,  $^3J = 13.9$  Hz,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 1H), 2.67 (ddd,  $^3J = 13.9$  Hz,  $^3J = 10.2$  Hz,  $^3J = 6.2$  Hz, 1H), 2.51 (dd,  $^3J = 14.7$  Hz,  $^3J = 1.9$  Hz, 1H), 2.31-2.41 (m, 2H), 2.22 (dd,  $^3J = 14.2$  Hz,  $^3J = 11.4$  Hz, 1H), 1.82-2.05 (m, 5H), 1.61-1.68 (m, 1H);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 205.5 (s), 141.5 (s), 128.6 (d), 128.3 (d), 128.2 (d), 98.9 (s), 72.2 (d), 68.9 (d), 61.9 (t), 56.1 (q), 51.4 (t), 47.0 (t), 37.7 (t), 32.0 (t), 29.5 (t), 22.2 (t); **GC-MS(EI):**  $t_R = 7.47$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 304 (7)  $[\text{M}^+]$ , 216 (16), 199 (11), 174 (18), 158 (24), 131 (34), 117 (38), 91 (100)  $[\text{Bn}^+]$ , 71 (27); **HR-MS(EI):** ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4$  304.1675, gem. 304.1696  $[\text{M}]^+$ .

**(2R,6S)-2-(2-(Phenyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

**Ausbeute:** 28.6 mg (0.104 mmol, 12%); **R<sub>f</sub>** = 0.36 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 96%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.14-7.30 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 3.94 (dddd, <sup>3</sup>J = 11.3 Hz, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>3</sup>J = 4.0 Hz, <sup>3</sup>J = 2.8 Hz, 1H), 3.47-3.57 (m, 2H), 2.93 (ddd, <sup>3</sup>J = 13.9 Hz, <sup>3</sup>J = 10.6 Hz, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1H), 2.68 (ddd, <sup>3</sup>J = 14.0 Hz, <sup>3</sup>J = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 1H), 2.33-2.45 (m, 3H), 2.21 (dd, <sup>3</sup>J = 14.2 Hz, 1H), 1.77-2.03 (m, 4H), 1.45-1.67 (m, 4H); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 206.0 (s), 141.7 (s), 128.5 (d), 128.4 (d), 126.1 (d), 99.0 (s), 68.5 (d), 61.1 (t), 52.2 (t), 47.2 (t), 37.9 (t), 36.8 (t), 35.1 (t), 32.1 (t), 24.6 (t), 18.8 (t); **GC-MS(EI):** t<sub>R</sub> = 7.06 min; m / z (rel. Int. [%]): 274 (14) [M<sup>+</sup>], 256 (4), 183 (1), 169 (20), 140 (9), 125 (61), 104 (16), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>], 55 (18); **HR-MS(EI):** ber. für C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> 274.1569, gem. 274.1595 [M]<sup>+</sup>.

**(2R,6S,9R)-9-Benzyloxy-2-butyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

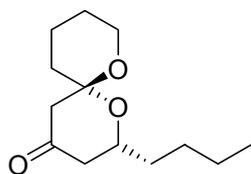
**Ausbeute:** 37.0 mg (0.111 mmol, 13%); **R<sub>f</sub>** = 0.47 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 97%; **dr** = 92 / 8; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.22-7.34 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.56 (d, <sup>2</sup>J = 12.3 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.52 (d, <sup>2</sup>J = 12.3 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 3.84 (dddd, <sup>3</sup>J = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, <sup>3</sup>J = 3.8 Hz, <sup>3</sup>J = 3.0 Hz, 1H), 3.74 (dt, <sup>3</sup>J = 12.3 Hz, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, 1H), 3.56 (dd, <sup>3</sup>J = 12.3 Hz, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, 1H), 3.40-3.43 (m, 1H), 2.52 (dd, <sup>3</sup>J = 14.6 Hz, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, 1H), 2.31-2.38 (m, 2H), 2.17 (dd, <sup>3</sup>J = 14.1 Hz, <sup>3</sup>J = 11.5 Hz, 1H), 1.84-2.06 (m, 3H), 1.58-1.67 (m, 2H), 1.44-1.70 (m, 3H), 1.25-1.36 (m, 2H), 88 (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 206.0 (s), 138.6 (s), 128.5 (d), 127.7 (d), 127.7 (d), 98.9 (s), 70.0 (t), 69.6 (d), 69.6 (d), 62.3 (t), 51.5 (t), 47.2 (t), 36.0 (t), 29.7 (t), 27.9 (t), 22.8 (t), 22.7 (t), 14.1 (q); **GC-MS(EI):** t<sub>R</sub> = 7.88 min; m / z (rel. Int. [%]): 332 (3) [M<sup>+</sup>], 271 (5), 231 (5), 181 (8), 168 (33), 126 (10), 111 (18), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>], 55 (13); **HR-MS(FAB: 3-NBA):** ber. für C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> 332.1988, gem. 33.2085 [M+H]<sup>+</sup>.

**(2R,6S,9R)-2-Butyl-9-methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

**Ausbeute:** 27.4 mg (0.107 mmol, 12%); **R<sub>f</sub>** = 0.34 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 91%; **dr** = 62 / 38; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 3.83 (dddd, <sup>3</sup>J = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J = 8.3, <sup>3</sup>J = 3.9 Hz, <sup>3</sup>J = 3.0 Hz, 1H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.55 (dd, <sup>3</sup>J = 12.2 Hz,

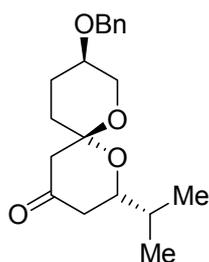
$^3J = 1.6$  Hz, 1H), 3.32 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.20-3.33 (m, 2H), 2.49 (dd,  $^3J = 14.6$  Hz,  $^3J = 2.0$  Hz, 1H), 2.28-2.41 (m, 2H), 1.80-2.05 (m, 3H), 1.45-1.65 (m, 3H), 1.25-1.37 (m, 2H), 0.89 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 206.0 (s), 98.8 (s), 72.3 (d), 69.4 (d), 61.9 (t), 56.2 (q), 51.5 (t), 47.2 (t), 36. (t), 29.6 (t), 27.9 (t), 22.8 (t), 22.2 (t), 14.1 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 6.12$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 256 (12) [M<sup>+</sup>], 225 (88) [M<sup>+</sup>-OMe], 199 (12), 181 (20), 168 (100), 126 (51), 110 (92), 83 (53), 58 (54); **HR-MS(EI)**: ber. für C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> 256.1675, gem. 256.1678 [M]<sup>+</sup>.

### (2R,6S)-2-Butyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on



**Ausbeute:** 19.4 mg (0.086 mmol, 10%); **R<sub>f</sub>** = 0.39 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 95%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 3.85 (dddd,  $^3J = 11.4$  Hz,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^3J = 3.8$  Hz,  $^3J = 3.0$  Hz, 1H), 3.53-3.59 (m, 2H), 2.30-2.41 (m, 3H), 2.16 (dd,  $^3J = 13.6$  Hz,  $^3J = 11.3$  Hz, 1H), 1.88 (ddt,  $^2J = 25.7$  Hz,  $^3J = 12.6$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz, 1H), 1.77-1.84 (m, 1H), 1.44-1.68 (m, 7H), 1.25-1.38 (m, 3H), 0.90 (t,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 206.4 (s), 98.9 (s), 69.0 (d), 61.1 (t), 52.2 (t), 47.3 (t), 36.1 (t), 35.1 (t), 27.9 (t), 24.6 (t), 22.8 (t), 18.8 (t), 14.1 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 5.65$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 226 (20) [M<sup>+</sup>], 197 (2), 169 (20), 153 (4), 140 (15), 125 (71), 110 (26), 98 (100), 55 (52); **HR-MS(EI)**: ber. für C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> 226.1569, gem. 226.1557 [M]<sup>+</sup>.

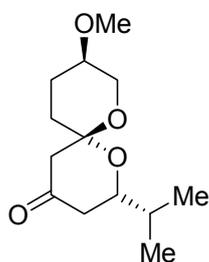
### (2R,6S,9R)-9-Benzyloxy-2-(1-(methyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on



**Ausbeute:** 34.4 mg (0.108 mmol, 12%); **R<sub>f</sub>** = 0.41 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 92%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.20-7.36 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.56 (d,  $^2J = 12.3$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.52 (d,  $^2J = 12.3$  Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 3.74 (dt,  $^3J = 12.0$  Hz,  $^3J = 1.8$  Hz, 1H), 3.57 (dd,  $^3J = 12.3$  Hz,  $^3J = 1.8$  Hz, 1H), 3.55 (ddd,  $^3J = 11.5$  Hz,  $^3J = 6.9$  Hz,  $^3J = 2.9$  Hz, 1H), 3.39-3.43 (m, 1H), 2.52 (dd,  $^3J = 14.6$  Hz,  $^3J = 2.0$  Hz, 1H), 2.41 (ddd,  $^3J = 14.2$  Hz,  $^3J = 2.4$  Hz,  $^3J = 2.1$  Hz, 1H), 2.33 (t,  $^3J = 7.4$  Hz, 1H), 2.18 (dd,  $^3J = 14.1$  Hz,  $^3J = 11.8$  Hz, 1H), 1.85-2.03 (m, 3H), 1.76 (sext,  $^3J = 6.8$  Hz, 1H), 1.62-1.67 (m, 1H), 1.00 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.91 (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 206.5 (s), 138.6 (s), 128.5 (d), 127.7 (d), 127.7 (d), 98.7 (s), 74.1 (d), 70.0 (t), 69.6 (d), 62.3 (t), 51.5 (t), 44.7 (t), 36.9 (t), 33.4 (d), 29.7 (t), 22.7 (t), 18.5 (q); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.60$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 318 (3) [M<sup>+</sup>], 257

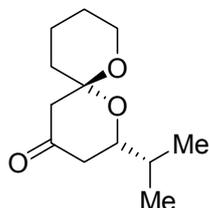
(6), 231 (11), 167 (8), 154 (45), 112 (35), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>], 69 (17), 55 (11); **HR-MS(FAB: 3-NBA)**: ber. für C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> 318.1831, gem. 319.1916 [M+H]<sup>+</sup>.

**(2R,6S,9R)-9-Methoxy-2-(1-(methyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



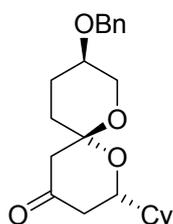
**Ausbeute:** 23.6 mg (0.097 mmol, 11%); **R<sub>f</sub>** = 0.36 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 91%; **dr** = 80 / 20; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 3.66-3.73 (m, 1H), 3.49-3.58 (m, 2H), 3.32 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.19-3.32 (m, 2H), 2.49 (dd, <sup>3</sup>J = 14.6 Hz, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, 1H), 2.35-2.42 (m, 1H), 2.30 (d, <sup>3</sup>J = 14.6 Hz, 1H), 2.16 (dd, <sup>3</sup>J = 13.9 Hz, <sup>3</sup>J = 11.2 Hz, 1H), 1.93-2.04 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.76 (sext, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 1H), 1.58-1.64 (m, 1H), 1.01 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.91 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 206.4 (s), 98.7 (s), 74.0 (d), 72.3 (d), 61.9 (t), 56.2 (q), 51.4 (t), 44.6 (t), 33.4 (d), 29.6 (t), 22.3 (t), 18.5 (q), 18.5 (q); **GC-MS(EI)**: t<sub>R</sub> = 5.85 min; m / z (rel. Int. [%]): 242 (4) [M<sup>+</sup>], 227 (1) [M<sup>+</sup>-Me], 212 (32), 199 (24) [M<sup>+</sup>-i-Pr], 167 (6), 154 (61), 128 (12), 112 (100), 97 (37); **HR-MS(EI)**: ber. für C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> 242.1518, gem. 242.1543 [M]<sup>+</sup>.

**(2R,6S)-2-((1-Methyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



**Ausbeute:** 24.9 mg (0.117 mmol, 13%); **R<sub>f</sub>** = 0.36 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 91%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 3.51-3.58 (m, 3H), 2.29-2.41 (m, 3H), 2.16 (dd, <sup>3</sup>J = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J = 11.3 Hz, 1H), 1.87 (ddt, <sup>2</sup>J = 25.9 Hz, <sup>3</sup>J = 12.7 Hz, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, 1H), 1.76 (sext, 1H), 1.76-1.83 (m, 1H), 1.43-1.63 (m, 4H), 1.03 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.91 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 206.9 (s), 98.7 (s), 73.6 (d), 61.1 (t), 52.1 (t), 44.7 (t), 35.2 (t), 33.5 (d), 24.6 (t), 18.9 (d), 18.6 (q), 18.6 (q); **GC-MS(EI)**: t<sub>R</sub> = 5.29 min; m / z (rel. Int. [%]): 212 (7) [M<sup>+</sup>], 197 (1) [M<sup>+</sup>-Me], 169 (39) [M<sup>+</sup>-i-Pr], 139 (7), 125 (100), 112 (55), 98 (66), 69 (44), 55 (44); **HR-MS(EI)**: ber. für C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> 212.1412, gem. 212.1378 [M]<sup>+</sup>.

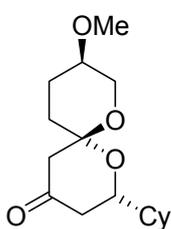
**(2R,6S,9R)-9-Benzoyloxy-2-cyclohexyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



**Ausbeute:** 34.0 mg (0.095 mmol, 11%); **R<sub>f</sub>** = 0.37 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 94%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.22-7.35 (m, 5H, C<sub>ar</sub>H), 4.55 (d, <sup>2</sup>J = 12.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.51 (d, <sup>2</sup>J = 12.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.62-3.79 (m, 2H), 3.54-3.61 (m,

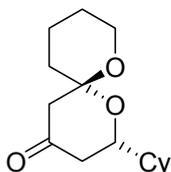
2H), 3.38-3.42 (m, 1H), 2.52 (dd,  $^3J = 14.6$  Hz,  $^3J = 1.8$  Hz, 1H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.18 (dd,  $^3J = 14.1$  Hz,  $^3J = 11.8$  Hz, 1H), 1.83-2.05 (m, 4H), 1.58-1.78 (m, 6H), 1.41-1.54 (m, 1H), 0.92-1.30 (m, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 206.6 (s), 138.6 (s), 128.5 (d), 127.7 (d), 127.7 (d), 98.7 (s), 73.3 (d), 70.0 (t), 69.6 (d), 62.3 (t), 51.6 (t), 44.7 (t), 43.0 (d), 29.8 (t), 29.0 (t), 28.8 (t), 26.6 (t), 26.1 (t), 26.0 (t), 22.7 (t); **GC-MS(ED)**:  $t_R = 9.22$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 358 (2) [ $\text{M}^+$ ], 275 (4), 231 (11), 194 (31), 152 (25), 137 (17), 109 (11), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ], 55 (16); **HR-MS(FAB: 3-NBA)**: ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$  358.2144, gem. 259.2231 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

**(2R,6S,9R)-2-Cyclohexyl-9-methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

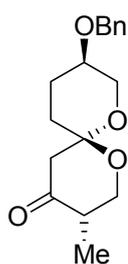


**Ausbeute:** 18.4 mg (0.065 mmol, 7%);  $R_f = 0.43$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 97%;  $dr = 75 / 25$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.68-3.80 (m, 2H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.22-3.30 (m, 1H), 2.52 (dd,  $^3J = 14.6$  Hz,  $^3J = 1.9$  Hz, 1H), 2.37-2.43 (m, 1H), 2.33 (d,  $^3J = 14.5$  Hz, 1H), 2.19 (dd,  $^3J = 14.0$  Hz,  $^3J = 11.7$  Hz, 1H), 1.94-2.10 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 2H), 1.73-1.80 (3H), 1.61-1.72 (m, 3H), 1.11-1.30 (m, 3H), 0.98-1.08 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 206.4 (s), 98.6 (s), 73.3 (d), 72.4 (d), 61.9 (t), 56.2 (q), 51.6 (t), 44.7 (t), 43.1 (d), 29.7 (t), 29.1 (t), 28.8 (t), 26.6 (t), 26.2 (t), 26.0 (t), 22.4 (t); **GC-MS(ED)**:  $t_R = 7.00$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 282 (4) [ $\text{M}^+$ ], 267 (2) [ $\text{M}^+ - \text{Me}$ ], 252 (46), 199 (56), 170 (5), 152 (100), 136 (52), 94 (66), 55 (61); **HR-MS(ED)**: ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4$  282.1831, gem. 282.1852 [ $\text{M}$ ] $^+$ .

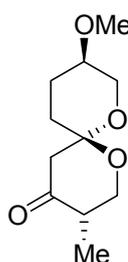
**(2R,6S)-2-Cyclohexyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



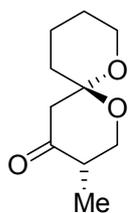
**Ausbeute:** 12.8 mg (0.051 mmol, 6%);  $R_f = 0.40$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 94%;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.68-3.80 (m, 2H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.22-3.30 (m, 1H), 2.52 (dd,  $^3J = 14.6$  Hz,  $^3J = 1.9$  Hz, 1H), 2.37-2.43 (m, 1H), 2.33 (d,  $^3J = 14.5$  Hz, 1H), 2.19 (dd,  $^3J = 14.0$  Hz,  $^3J = 11.7$  Hz, 1H), 1.94-2.10 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 2H), 1.73-1.80 (3H), 1.61-1.72 (m, 3H), 1.11-1.30 (m, 3H), 0.98-1.08 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 207.0 (s), 98.7 (s), 72.9 (d), 61.1 (t), 52.3 (t), 44.8 (t), 43.1 (d), 36.8 (t), 35.2 (t), 29.2 (t), 28.8 (t), 26.5 (t), 26.2 (t), 26.0 (t), 24.6 (t), 18.9 (t); **GC-MS(ED)**:  $t_R = 6.54$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 252 (9) [ $\text{M}^+$ ], 234 (2), 169 (79), 152 (32), 136 (21), 125 (100), 109 (21), 98 (67), 55 (47); **HR-MS(FAB: 3-NBA)**: ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$  252.1725, gem. 253.1790 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

**(3*S*,6*S*,9*R*)-9-Benzyloxy-3-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

**Ausbeute:** 18.0 mg (0.062 mmol, 7%);  $R_f = 0.40$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1);  
**Reinheit:** 91%;  $dr = 62 / 38$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.23-7.35 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 4.57 (d,  $^2J = 11.8$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.49 (d,  $^2J = 11.8$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.91 (dd,  $^3J = 10.8$  Hz,  $^3J = 7.3$  Hz, 1H), 3.68 (ddd,  $^3J = 10.3$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz,  $^3J = 2.1$  Hz, 1H), 3.40-3.54 (m, 2H), 3.35 (t,  $^3J = 10.3$  Hz, 1H), 2.53-2.64 (m, 1H), 2.48 (dd,  $^3J = 13.8$  Hz,  $^3J = 1.0$  Hz, 1H), 2.36 (d,  $^3J = 14.1$  Hz, 1H), 1.77-2.03 (m, 2H), 1.50-1.67 (m, 2H), 0.95 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 206.9 (s), 138.5 (s), 128.6 (d), 127.7 (d), 127.7 (d), 99.9 (s), 72.0 (d), 70.9 (t), 65.7 (t), 63.0 (t), 51.3 (t), 44.4 (d), 34.1 (t), 25.5 (t), 9.1 (q); **GC-MS(EI):**  $t_R = 7.35$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 290 (3) [ $\text{M}^+$ ], 260 (3), 229 (3), 203 (18), 169 (23), 126 (35), 105 (7), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ], 65 (10); **HR-MS(EI):** ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$  290.1518, gem. 290.1555 [ $\text{M}^+$ ].

**(3*S*,6*S*,9*R*)-9-Methoxy-3-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

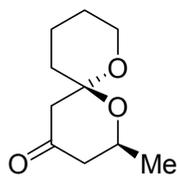
**Ausbeute:** 85.3 mg (0.398 mmol, 45%);  $R_f = 0.41$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1);  
**Reinheit:** 91%;  $dr = 80 / 20$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.87 (dd,  $^3J = 10.8$  Hz,  $^3J = 7.3$  Hz, 1H), 3.39-3.70 (m, 3H), 3.29 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.15-3.25 (m, 2H), 2.30-2.60 (m, 3H), 1.46-1.96 (m, 5H), 0.90 (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CHCH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 206.7 (s), 99.8 (s), 73.8 (d), 65.6 (t), 62.6 (t), 56.4 (q), 51.1 (t), 44.3 (d), 33.9 (t), 24.9 (t), 9.0 (q); **GC-MS(EI):**  $t_R = 5.47$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 214 (27) [ $\text{M}^+$ ], 184 (29), 156 (5), 139 (16), 126 (100), 96 (16), 84 (25), 69 (17), 58 (26); **HR-MS(EI):** ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$  214.1205, gem. 214.1197 [ $\text{M}^+$ ].

**(3*S*,6*R*)-3-Methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

**Ausbeute:** 33.9 mg (0.184 mmol, 21%);  $R_f = 0.34$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1);  
**Reinheit:** 97%;  $dr = 88 / 12$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 3.89 (dd,  $^3J = 10.8$  Hz,  $^3J = 7.3$  Hz, 1H), 3.56 (dd,  $^3J = 8.9$  Hz,  $^3J = 2.6$  Hz, 2H), 3.49 (t,  $^3J = 11.0$  Hz, 1H), 2.51-2.62 (m, 1H), 2.36-2.45 (m, 2H), 1.76-1.89 (m, 2H), 1.42-1.62 (m, 4H), 0.93 (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 207.2 (s), 100.5 (s), 65.6 (t), 61.0 (t), 52.4 (t), 44.4 (d), 34.8 (t), 24.5 (t), 18.6 (t), 9.1 (q); **GC-MS(EI):**  $t_R = 4.87$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 184 (51) [ $\text{M}^+$ ], 154 (14), 143

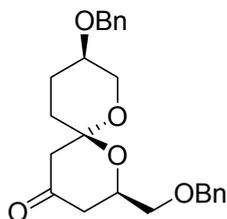
(6), 126 (51), 111 (21), 98 (100), 84 (70), 69 (47), 55 (45); **HR-MS(EI)**: ber. für C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> 184.1099, gem. 184.1106 [M]<sup>+</sup>.

**(2S,6R)-2-Methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

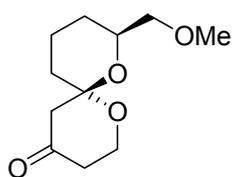


**Ausbeute:** 37.0 mg (0.201 mmol, 23%); **R<sub>f</sub>** = 0.48 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 97%; **dr** = 93 / 7; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 4.00 (dtd, <sup>2</sup>J = 17.4 Hz, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, <sup>3</sup>J = 2.7 Hz, 1H), 3.49-3.53 (m, 2H), 2.28-2.39 (m, 3H), 2.14 (dd, <sup>3</sup>J = 14.3 Hz, <sup>3</sup>J = 11.3 Hz, 1H), 1.87 (ddt, <sup>2</sup>J = 25.9 Hz, <sup>3</sup>J = 12.9 Hz, <sup>3</sup>J = 4.4 Hz, 1H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.43-1.62 (m, 4H), 1.29 (d, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 3H); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 206.2 (s), 99.0 (s), 65.2 (d), 61.1 (t), 51.8 (t), 48.5 (t), 35.0 (t), 24.5 (t), 21.8 (q), 18.8 (t); **GC-MS(EI)**: t<sub>R</sub> = 4.73 min; m / z (rel. Int. [%]): 184 (38) [M<sup>+</sup>], 140 (13), 129 (55), 111 (19), 98 (100), 84 (56), 69 (54), 56 (49); **HR-MS(EI)**: ber. für C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> 184.1099, gem. 184.1088 [M]<sup>+</sup>.

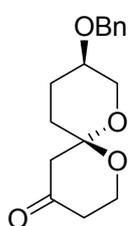
**(2R,6R,9R)-9-Benzyloxy-2-((benzyloxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



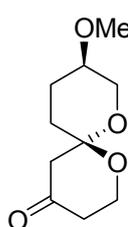
**Ausbeute:** 76.3 mg (0.192 mmol, 22%); **R<sub>f</sub>** = 0.38 (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 92%; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -49.0 ° (c = 2.11, CHCl<sub>3</sub>); **dr** = 90 / 10; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.24-7.36 (m, 10H, 10 × C<sub>ar</sub>H), 4.63 (d, <sup>2</sup>J = 12.8 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.59 (d, <sup>2</sup>J = 12.1 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.58 (d, <sup>2</sup>J = 11.8 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.51 (d, <sup>2</sup>J = 12.1 Hz, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.03-4.12 (m, 1H), 3.70 (ddd, <sup>3</sup>J = 10.1 Hz, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, <sup>3</sup>J = 1.9 Hz, 1H), 3.46 (dd, <sup>3</sup>J = 10.7 Hz, <sup>3</sup>J = 3.9 Hz, 1H), 3.57 (dd, <sup>3</sup>J = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 1H), 3.44-3.54 (m, 1H), 3.39 (t, <sup>3</sup>J = 10.2 Hz, 1H), 2.31-2.52 (m, 4H), 1.86-2.05 (m, 3H), 1.57 (ddd, <sup>3</sup>J = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J = 13.2 Hz, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C-NMR** (125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 205.5 (s), 138.5 (s), 138.1 (s), 128.6 (d), 128.6 (d), 127.9 (d), 127.9 (d), 127.7 (d), 127.6 (d), 98.7 (s), 73.7 (t), 72.1 (d), 72.0 (t), 70.9 (t), 68.8 (d), 63.2 (t), 50.8 (t), 43.1 (t), 34.0 (t), 25.6 (t); **GC-MS(EI)**: t<sub>R</sub> = 10.88 min; m / z (rel. Int. [%]): 396 (4) [M<sup>+</sup>], 281 (14), 253 (6), 231 (9), 207 (38), 191 (4), 111 (5), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>], 73 (6); **LC-MS(ESI)**: t<sub>R</sub> = 10.07 min; m / z: 397.28 [M+H]<sup>+</sup>; **HR-MS(FAB: 3-NBA)**: ber. für C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub> 396.1937, gem. 397.2001 [M+H]<sup>+</sup>.

**(6R,8S)-8-(Methoxymethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

**Ausbeute:** 67.1 mg (0.335 mmol, 38%);  $R_f = 0.39$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 94%;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 4.50-4.54 (m, 1H), 3.91 (d,  $^3J = 6.8$  Hz, 1H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.61 (t,  $^3J = 6.4$  Hz, 2H), 3.30 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.76-2.85 (m, 3H), 1.56-1.87 (m, 5H), 1.42-1.49 (m, 1H), 1.30-1.37 (m, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 205.7 (s), 106.9 (s), 75.0 (d), 69.1 (t), 67.5 (t), 58.9 (q), 51.2 (t), 44.2 (t), 34.6 (t), 28.1 (t), 16.8 (t); **GC-MS(EI):**  $t_R = 5.50$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 155 (5), 145 (6), 129 (100), 113 (6), 97 (15), 87 (74), 72 (3), 67 (12), 55 (16).

**(6S,9R)-9-Benzyloxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

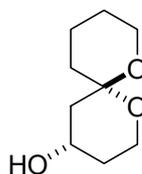
**Ausbeute:** 77.5 mg (0.280 mmol, 32%);  $R_f = 0.40$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 97%;  $dr = 57 / 43$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.22-7.35 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{ar}\text{H}$ ), 4.56 (d,  $^2J = 11.8$  Hz, 0.5H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.55 (d,  $^2J = 12.3$  Hz, 0.5H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.50 (d,  $^2J = 12.1$  Hz, 0.5H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.49 (d,  $^2J = 11.8$  Hz, 0.5H,  $\text{PhCH}_2$ ), 3.96-4.03 (m, 1H), 3.83-3.93 (m, 1H), 3.76 (dt,  $^3J = 12.3$  Hz, 0.5H), 3.69 (ddd,  $^3J = 10.2$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz,  $^3J = 2.0$  Hz, 0.5H), 3.61 (dd,  $^3J = 12.3$  Hz,  $^3J = 1.5$  Hz, 0.5H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.36 (t,  $^3J = 10.3$  Hz, 0.5H), 2.48-2.59 (m, 1.5H), 2.26-2.46 (m, 2.5H), 1.78-2.03 (m, 3H), 1.62-1.70 (m, 0.5H), 1.53 (td,  $^3J = 13.6$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz, 0.5H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 205.4 (s), 205.2 (s), 138.5 (s), 138.4 (s), 128.5 (d), 128.4 (d), 127.8 (d), 127.6 (d), 127.6 (d), 127.6 (d), 99.5 (s), 98.9 (s), 71.9 (d), 70.8 (t), 70.0 (t), 69.6 (d), 63.0 (t), 62.2 (t), 59.4 (t), 59.2 (t), 52.0 (t), 51.4 (t), 41.0 (t), 41.0 (t), 34.1 (t), 29.5 (t), 25.4 (t), 22.5 (t); **GC-MS(EI):**  $t_R = 7.21$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 276 (3) [ $\text{M}^+$ ], 215 (5), 203 (6), 170 (4), 155 (21), 125 (10), 112 (38), 91 (100) [ $\text{Bn}^+$ ], 55 (13); **HR-MS(EI):** ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$  276.1362, gem. 276.1363 [ $\text{M}^+$ ].

**(6S,9R)-9-Methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**

**Ausbeute:** 46.0 mg (0.230 mmol, 26%);  $R_f = 0.36$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 96%;  $dr = 52 / 48$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 4.94 (quint,  $^3J = 6.3$  Hz, 0.5H), 3.96-4.03 (m, 1H), 3.83-3.93 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 1H), 3.60 (dd,  $^3J = 12.2$  Hz,  $^3J = 1.6$  Hz, 0.5H), 3.33 (s, 1.5H), 3.33 (s, 1.5H), 3.20-3.29 (1.5H), 2.26-2.59 (m, 4.5H), 1.80-2.02 (m, 4H), 1.50-1.65 (1.5H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 205.4 (s), 204.3 (s), 99.5 (s), 99.0 (s), 73.8 (d), 72.2 (d), 62.8 (t), 61.8 (t), 59.5 (t), 59.3 (t), 56.5 (q), 56.2 (q), 52.0 (t), 51.5 (t), 41.1 (t), 41.1 (t),

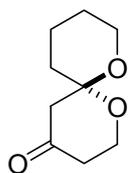
34.0 (t), 29.4 (t), 25.0 (t), 22.1 (t); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 5.55$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 185 (54) [ $M^+ - \text{Me}$ ], 158 (32), 143 (9), 128 (11), 113 (9), 101 (100), 85 (78), 71 (20), 58 (43); **HR-MS(EI)**: ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$  200.1049, gem. 200.1050 [ $M$ ]<sup>+</sup>.

**(±)-(4*RS*,6*RS*)-1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



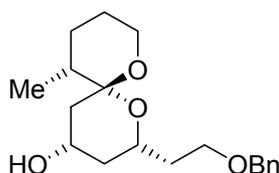
**Ausbeute:** 8.9 mg (0.052 mmol, 88%);  $R_f = 0.42$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 96%;  $dr = 88 / 7$ ;  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 4.05 (tt,  $^3J = 11.1$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, 1H), 3.69 (ddd,  $^3J = 11.4$  Hz,  $^3J = 5.4$  Hz,  $^3J = 1.8$  Hz, 1H), 3.49-3.66 (m, 3H), 1.98 (ddd,  $^3J = 12.6$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz,  $^3J = 2.0$  Hz, 1H), 1.79 (dt,  $^3J = 13.5$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 1H), 1.73-1.90 (2H), 1.41-1.65 (m, 6H), 1.26 (dd,  $^3J = 12.6$  Hz,  $^3J = 11.3$  Hz, 1H);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 97.4 (s), 64.5 (d), 60.5 (t), 58.9 (t), 45.3 (t), 35.6 (t), 35.1 (t), 25.2 (t), 18.6 (t); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 4.68$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 172 (2) [ $M^+$ ], 154 (14) [ $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 144 (4), 127 (40), 117 (100), 101 (92), 83 (22), 71 (29), 55 (46); **HR-MS(EI)**: ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$  172.1099, gem. 172.1107 [ $M$ ]<sup>+</sup>.

**(±)-(6*RS*)-1,7-Dioxaspiro[5.5]undecan-4-on**



**Ausbeute:** 20.0 mg (0.118 mmol, 13%);  $R_f = 0.32$  (Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1); **Reinheit:** 91%; Racemat;  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 3.99 (ddd,  $^3J = 11.0$  Hz,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^3J = 1.3$  Hz, 1H), 3.90 (ddd,  $^3J = 11.9$  Hz,  $^3J = 11.2$  Hz,  $^3J = 2.9$  Hz, 1H), 3.59 (dd,  $^3J = 9.8$  Hz,  $^3J = 2.8$  Hz, 2H), 2.54 (ddd,  $^3J = 14.6$  Hz,  $^3J = 12.1$  Hz,  $^3J = 8.0$  Hz, 1H), 2.39 (s, 2H), 2.23-2.30 (m, 1H), 1.75-1.89 (m, 2H), 1.40-1.61 (m, 4H);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125.8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 205.7 (s), 99.5 (s), 61.0 (t), 59.1 (t), 52.7 (t), 41.1 (t), 34.9 (t), 24.4 (t), 18.6 (t); **GC-MS(EI)**:  $t_R = \text{min}$ ;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 170 (40) [ $M^+$ ], 140 (50), 125 (28), 115 (79), 98 (75), 87 (47), 70 (85), 55 (100); **HR-MS(EI)**: ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$  170.0943, gem. 170.0932 [ $M$ ]<sup>+</sup>.

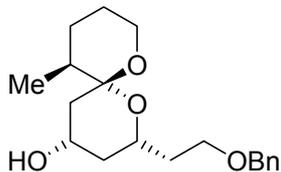
**(2*R*,4*S*,6*R*,11*S*)-2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-11-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



**Ausbeute:** 2.8 mg (0.009 mmol, 11%);  $R_f = 0.43$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 96%;  **$^1\text{H-NMR}$**  (500.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.26-7.37 (m, 5H,  $5 \times \text{C}_{\text{ar}}\text{H}$ ), 4.53 (d,  $^2J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.50 Hz (d,  $^2J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 3.74 (td,  $^3J = 8.9$  Hz,  $^3J = 5.7$  Hz, 1H), 3.60-3.69 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 2.12 (dt,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H), 1.94-1.98 (m, 1H), 1.73-1.89 (m, 4H), 1.36-1.50 (m, 2H), 1.26-1.33 (m, 1H), 1.18-1.25 (m, 1H), 1.02 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); **GC-**

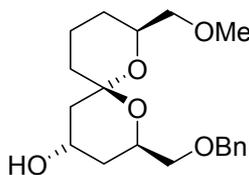
**MS(ESI):**  $t_R = 7.58$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 320 (1) [ $M^+$ ], 302 (2) [ $M^+ - H_2O$ ], 251 (4), 212 (13), 146 (53), 91 (100) [ $Bn^+$ ].

**(2R,4S,6R,11S)-2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-11-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



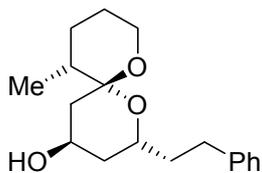
**Ausbeute:** 2.6 mg (0.008 mmol, 10%);  $R_f = 0.51$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 95%;  $^1H$ -NMR (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.26-7.37 (m, 5H,  $5 \times C_{ar}H$ ), 4.52 (d,  $^2J = 11.7$  Hz, 1H,  $PhCH_2$ ), 4.49 (d,  $^2J = 11.7$  Hz, 1H,  $PhCH_2$ ), 4.13 (sept,  $^3J = 5.3$  Hz, 1H), 3.77-3.84 (m, 1H), 3.69 (dt,  $^3J = 8.7$  Hz,  $^3J = 5.8$  Hz, 1H), 3.60 (ddd,  $^3J = 9.3$  Hz,  $^3J = 5.9$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz, 1H), 3.44-3.53 (m, 2H), 1.89-1.94 (m, 1H), 1.74-1.87 (m, 3H), 1.40-1.68 (m, 4H), 1.12 (dd,  $^2J = 23.3$  Hz,  $^3J = 11.6$  Hz, 1H), 0.89 (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 3H,  $CH_3$ ); **GC-MS(ESI):**  $t_R = 7.50$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 320 (1) [ $M^+$ ], 302 (2) [ $M^+ - H_2O$ ], 212 (13), 160 (10), 146 (52), 124 (16), 91 (100) [ $Bn^+$ ].

**(2R,4R,6R,8S)-2-((Benzyloxy)methyl)-8-((methoxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



**Ausbeute:** 8.4 mg (0.025 mmol, 58%);  $R_f = 0.41$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 95%;  $^1H$ -NMR (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.26-7.37 (m, 5H,  $5 \times C_{ar}H$ ), 4.61 (s, 2H,  $PhCH_2$ ), 4.19 (sept,  $^3J = 5.3$  Hz, 1H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.75-3.81 (m, 1H), 3.56 (dd,  $^3J = 10.3$  Hz,  $^3J = 5.6$  Hz, 1H), 3.51 (dd,  $^3J = 10.0$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H), 3.58 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.30-3.39 (m, 2H), 2.06 (dd,  $^3J = 12.3$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz, 1H), 1.97-2.02 (m, 1H), 1.92 (ddt,  $^3J = 26.8$  Hz,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 4.08$  Hz, 1H), 1.57-1.71 (m, 2H), 1.55 (br, 1H, OH), 1.47 (td,  $^3J = 13.2$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H), 1.23-1.36 (m, 3H); **GC-MS(ESI):**  $t_R = 7.52$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 336 (1) [ $M^+$ ], 318 (1) [ $M^+ - H_2O$ ], 273 (3), 215 (100), 197 (9), 171 (9), 157 (7), 119 (6), 91 (75) [ $Bn^+$ ].

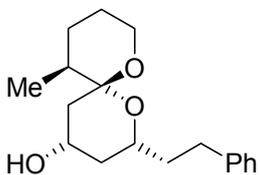
**(2R,4R,6R,11S)-11-Methyl-2-(2-(phenyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



**Ausbeute:** 7.6 mg (0.026 mmol, 40%);  $R_f = 0.37$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 96%;  $^1H$ -NMR (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.16-7.32 (m, 5H,  $5 \times C_{ar}H$ ), 4.05-4.10 (m, 1H), 3.93-4.00 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 2H), 2.92 (ddd,  $^2J = 13.8$  Hz,  $^3J = 10.2$  Hz,  $^3J = 5.7$  Hz, 1H,  $CH_2Ph$ ), 2.68 (ddd,  $^2J = 13.8$  Hz,  $^3J = 10.0$  Hz,  $^3J = 6.3$  Hz, 1H,  $CH_2Ph$ ), 1.75-1.90 (m, 4H), 1.58-1.69 (m, 5H), 1.50-1.56 (m, 1H), 1.38-1.47 (m, 2H), 0.90 (d,

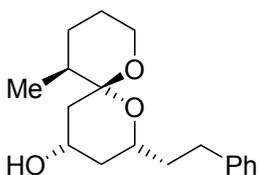
$^3J = 6.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.03$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 290 (29) [M<sup>+</sup>], 272 (16) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 202 (25), 161 (35), 142 (92), 129 (49), 115 (50), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>].

**(2R,4S,6R,11S)-11-Methyl-2-(2-(phenyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



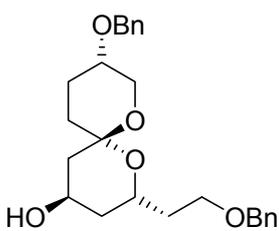
**Ausbeute:** 2.9 mg (0.010 mmol, 15%); **R<sub>f</sub>** = 0.44 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 95%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.16-7.32 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.04-4.09 (m, 1H), 3.93-4.00 (m, 1H), 3.55-3.68 (m, 2H), 2.95 (ddd,  $^2J = 14.0$  Hz,  $^3J = 10.7$  Hz,  $^3J = 5.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.69 (ddd,  $^2J = 13.8$  Hz,  $^3J = 10.3$  Hz,  $^3J = 5.9$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.21 (dt,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz, 1H), 1.97 (d,  $^3J = 14.2$  Hz, 1H), 1.75-1.92 (m, 4H), 1.60-1.73 (m, 2H), 1.38-1.48 (m, 2H), 1.25-1.36 (m, 2H), 1.04 (d,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.15$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 290 (15) [M<sup>+</sup>], 272 (9) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 202 (16), 185 (10), 161 (27), 142 (78), 129 (38), 115 (46), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>].

**(2R,4S,6R,11S)-11-Methyl-2-(2-(phenyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



**Ausbeute:** 2.3 mg (0.008 mmol, 12%); **R<sub>f</sub>** = 0.53 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 97%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.16-7.32 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.13 (sept,  $^3J = 5.4$  Hz, 1H), 3.61-3.68 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 2H), 2.89 (ddd,  $^3J = 14.0$  Hz,  $^3J = 10.6$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.67 (ddd,  $^2J = 13.8$  Hz,  $^3J = 10.4$  Hz,  $^3J = 6.0$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 1.92-1.98 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 3H), 1.45-1.70 (m, 6H), 1.15 (dd,  $^2J = 23.2$  Hz,  $^3J = 11.7$  Hz, 1H), 0.93 (d,  $^3J = 6.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.25$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 290 (20) [M<sup>+</sup>], 272 (16) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 202 (19), 185 (13), 161 (35), 142 (92), 129 (42), 115 (40), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>].

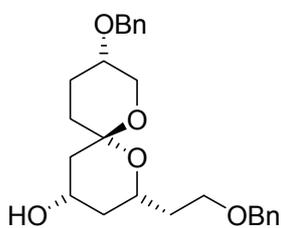
**(2R,4R,6S,9S)-9-Benzyloxy-2-(2-(benzyloxy)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



**Ausbeute:** 11.1 mg (0.027 mmol, 53%); **R<sub>f</sub>** = 0.41 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 94%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.25-7.37 (m, 10H, 10 × C<sub>ar</sub>H), 4.57 (d,  $^2J = 11.7$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.55 (d,  $^2J = 11.0$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.51 (d,  $^2J = 11.9$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.50 (d,  $^2J = 11.7$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.09-4.16 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 3.69-3.77 (m, 2H), 3.61-3.67 (m, 1H), 3.45-3.52 (m, 1H), 1.72-1.99 (m, 7H), 1.63 (dd,  $^3J = 14.2$  Hz,  $^3J = 3.5$  Hz, 1H), 1.55 (td,  $^3J = 13.5$  Hz,

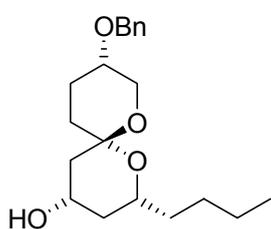
$^3J = 4.4$  Hz, 2H), 1.41-1.48 (m, 1H); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 11.00$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 394 (1) [ $M^+ - H_2O$ ], 303 (5), 207 (4), 189 (4), 160 (33), 146 (21), 107 (5), 91 (100) [ $Bn^+$ ].

**(2R,4S,6S,9S)-9-Benzyloxy-2-(2-(benzyloxy)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



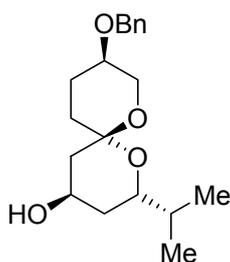
**Ausbeute:** 6.2 mg (0.015 mmol, 29%);  $R_f = 0.50$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 96%;  **$^1H$ -NMR** (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.25-7.37 (m, 10H,  $10 \times C_{ar}H$ ), 4.57 (d,  $^2J = 12.0$  Hz, 1H,  $CH_2Ph$ ), 4.54 (d,  $^2J = 11.7$  Hz, 1H,  $CH_2Ph$ ), 4.51 (d,  $^2J = 12.0$  Hz, 1H,  $CH_2Ph$ ), 4.48 (d,  $^2J = 11.7$  Hz, 1H,  $CH_2Ph$ ), 4.08 (sept,  $^3J = 5.28$  Hz, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.70 (ddd,  $^3J = 8.7$  Hz,  $^3J = 8.6$  Hz,  $^3J = 5.8$  Hz, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.48 (sept,  $^3J = 5.2$  Hz, 1H), 3.40 (t,  $^3J = 10.4$  Hz, 1H), 1.91-1.97 (m, 3H), 1.76-1.89 (m, 4H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.30 (d,  $^3J = 12.0$  Hz, 1H), 1.17 (dd,  $^2J = 23.4$  Hz,  $^3J = 11.7$  Hz, 1H); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 11.31$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 394 (1) [ $M^+ - H_2O$ ], 321 (1), 303 (7), 273 (5), 189 (6), 160 (31), 146 (21), 107 (6), 91 (100) [ $Bn^+$ ].

**(2R,4S,6S,9S)-9-Benzyloxy-2-butyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**

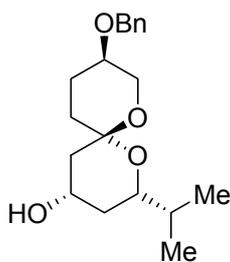


**Ausbeute:** 6.5 mg (0.019 mmol, 36%);  $R_f = 0.48$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 97%;  **$^1H$ -NMR** (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.27-7.37 (m, 5H,  $5 \times C_{ar}H$ ), 4.60 (d,  $^2J = 12.0$  Hz, 1H,  $CH_2Ph$ ), 4.53 (d,  $^2J = 11.7$  Hz, 1H,  $CH_2Ph$ ), 4.06 (sept,  $^3J = 5.61$  Hz, 1H,  $CHOBn$ ), 3.65 (ddd,  $^3J = 10.3$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz,  $^3J = 2.1$  Hz, 1H,  $BuCHO$ ), 3.57-3.59 (m, 1H,  $CHOH$ ), 3.48 (sept,  $^3J = 5.0$  Hz, 1H,  $BnCHCH_2O$ ), 3.37 (dd,  $^3J = 10.4$  Hz,  $^3J = 10.4$  Hz, 1H), 1.94 (dd,  $^3J = 12.8$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz, 3H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.26-1.60 (m, 10H), 1.13 (dd,  $^2J = 23.4$  Hz,  $^3J = 11.7$  Hz, 1H), 0.92 (t,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H,  $CH_3$ ); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.78$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 304 (9), 281 (4), 207 (13), 170 (32), 155 (8), 113 (20), 91 (100) [ $Bn^+$ ].

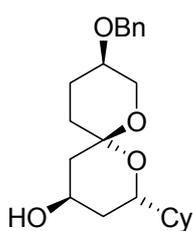
Die Zuordnung der Protonen wurde mit Hilfe eines COSY-Spektrum getroffen.

**(2R,4R,6S,9R)-9-Benzyloxy-2-(1-(methyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**

**Ausbeute:** 7.9 mg (0.025 mmol, 46%); **R<sub>f</sub>** = 0.39 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 97%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.24-7.36 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.58 (d, <sup>2</sup>J = 12.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.53 (d, <sup>2</sup>J = 12.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.06 (quint, <sup>3</sup>J = 4.0 Hz, 1H), 3.74 (dt, <sup>3</sup>J = 12.1 Hz, <sup>3</sup>J = 1.9 Hz, 1H), 3.68 (dd, <sup>3</sup>J = 12.1 Hz, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, 1H), 3.52 (ddd, <sup>3</sup>J = 11.9 Hz, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, <sup>3</sup>J = 2.1 Hz, 1H), 3.39-3.43 (m, 1H), 1.93-1.99 (m, 3H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.64 (dd, <sup>3</sup>J = 13.7 Hz, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 1H), 1.53 (dd, <sup>3</sup>J = 14.3 Hz, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz, 1H), 1.32-1.44 (m, 2H), 0.97 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.89 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); **GC-MS(EI):** t<sub>R</sub> = 7.44 min; m / z (rel. Int. [%]): 320 (1) [M<sup>+</sup>], 302 (1) [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O], 290 (8), 259 (5), 207 (8), 169 (6), 156 (59), 141 (13), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>].

**(2R,4S,6S,9R)-9-Benzyloxy-2-(1-(methyl)ethyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**

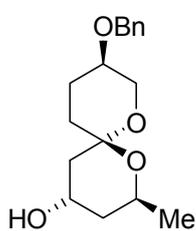
**Ausbeute:** 7.0 mg (0.022 mmol, 40%); **R<sub>f</sub>** = 0.47 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 98%;  $[\alpha]_D^{20}$  = 8.4 ° (c = 1.05, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.22-7.36 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.11 (dd, <sup>3</sup>J = 11.1 Hz, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, 1H), 3.66 (dt, <sup>3</sup>J = 12.1 Hz, <sup>3</sup>J = 2.0 Hz, 1H), 3.59 (dd, <sup>3</sup>J = 12.2 Hz, <sup>3</sup>J = 1.6 Hz, 1H), 3.37-3.40 (m, 1H), 3.22 (ddd, <sup>3</sup>J = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, <sup>3</sup>J = 2.1 Hz, 1H), 2.10 (ddd, <sup>3</sup>J = 12.3 Hz, <sup>3</sup>J = 4.8 Hz, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, 1H), 1.92-2.02 (m, 3H), 1.65 (sext, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 1H), 1.52 (br, 1H, OH), 1.46-1.50 (m, 1H), 1.22 (dd, <sup>3</sup>J = 12.3 Hz, <sup>3</sup>J = 11.3 Hz, 1H), 1.10 (dd, <sup>2</sup>J = 23.3 Hz, <sup>3</sup>J = 11.5 Hz, 1H), 0.95 (d, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 3H), 0.89 (d, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, 3H); **GC-MS(EI):** t<sub>R</sub> = 7.53 min; m / z (rel. Int. [%]): 320 (1) [M<sup>+</sup>], 290 (10), 277 (5), 259 (5), 207 (16), 173 (4), 156 (62), 141 (8), 91 (100) [Bn<sup>+</sup>].

**(2R,4R,6S,9R)-9-Benzyloxy-2-cyclohexyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**

**Ausbeute:** 4.0 mg (0.011 mmol, 23%); **R<sub>f</sub>** = 0.42 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 94%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.23-7.36 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.57 (d, <sup>2</sup>J = 12.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.53 (d, <sup>2</sup>J = 12.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.05 (quint, <sup>3</sup>J = 3.1 Hz, 1H), 3.73 (dt, <sup>3</sup>J = 12.1 Hz, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, 1H), 3.68 (dd, <sup>3</sup>J = 12.1 Hz, <sup>3</sup>J = 1.5 Hz, 1H), 3.56 (ddd, <sup>3</sup>J = 12.2 Hz, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, <sup>3</sup>J = 2.3 Hz, 1H), 3.39-3.46 (m, 4H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.59-1.77 (m, 6H), 1.54 (dd, <sup>3</sup>J = 14.1 Hz, <sup>3</sup>J = 3.5 Hz, 1H), 1.29-1.45 (m, 3H), 1.08-1.27

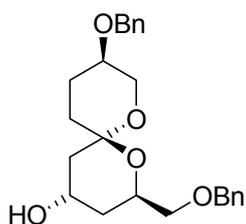
(m, 4H), 0.89-1.04 (m, 2H); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 8.94$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 360 (1) [ $M^+$ ], 330 (12), 259 (7), 239 (7), 209 (3), 196 (53), 139 (67), 121 (33), 91 (100) [ $Bn^+$ ].

**(2S,4S,6R,9R)-9-Benzyloxy-2-methyl-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



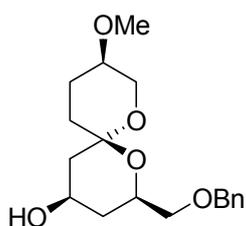
**Ausbeute:** 12.8 mg (0.044 mmol, 32%);  $R_f = 0.35$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 96%;  $^1H$ -NMR (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.23-7.36 (m, 5H,  $5 \times C_{ar}H$ ), 4.58 (d,  $^2J = 11.8$  Hz, 1H,  $CH_2Ph$ ), 4.51 (d,  $^2J = 11.8$  Hz, 1H,  $CH_2Ph$ ), 3.94-4.05 (m, 2H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.40-3.55 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 6H), 1.60 (dd,  $^3J = 14.2$ ,  $^3J = 3.6$  Hz, 1H), 1.52 (dt,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz, 1H), 1.37 (ddd,  $^3J = 13.9$  Hz,  $^3J = 11.5$  Hz,  $^3J = 2.6$  Hz, 1H), 1.19 (d,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H,  $CH_3$ ); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.08$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 292 (1) [ $M^+$ ], 274 (1) [ $M^+ - H_2O$ ], 262 (15), 171 (9), 153 (12), 128 (100), 113 (10), 91 (89) [ $Bn^+$ ].

**(2R,4S,6R,9R)-9-Benzyloxy-2-((benzyloxy)methyl)-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



**Ausbeute:** 14.0 mg (0.035 mmol, 37%);  $R_f = 0.44$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 97%;  $^1H$ -NMR (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.22-7.36 (m, 10H,  $10 \times C_{ar}H$ ), 4.58 (s, 2H,  $CH_2Ph$ ), 4.57 (d,  $^2J = 11.8$  Hz, 1H,  $CH_2Ph$ ), 4.50 (d,  $^2J = 11.8$  Hz, 1H,  $CH_2Ph$ ), 4.08 (tt,  $^3J = 11.1$  Hz,  $^3J = 4.9$  Hz, 1H), 3.79 (dddd,  $^2J = 11.8$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz,  $^3J = 1.9$  Hz, 1H), 3.62-3.67 (m, 1H), 3.38-3.60 (m, 4H), 1.79-2.01 (m, 5H), 1.45-1.64 (m, 2H), 1.28 (quint,  $^3J = 11.4$  Hz, 2H); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 10.78$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 307 (4) [ $M^+ - Bn$ ], 289 (6), 259 (8), 233 (6), 201 (8), 185 (9), 130 (8), 107 (12), 91 (100) [ $Bn^+$ ].

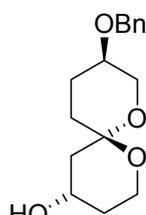
**(2R,4R,6R,9R)-2-((Benzyloxy)methyl)-9-methoxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



**Ausbeute:** 15.1 mg (0.047 mmol, 37%);  $R_f = 0.53$  (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 98%;  $^1H$ -NMR (500.1 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) = 7.23-7.36 (m, 5H,  $5 \times C_{ar}H$ ), 4.57 (s, 2H,  $CH_2Ph$ ), 4.08 (sept,  $^3J = 5.4$  Hz, 1H), 3.74-3.82 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.53 (dd,  $^3J = 10.3$  Hz,  $^3J = 5.3$  Hz, 1H), 3.49 (dd,  $^3J = 10.3$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, 1H), 3.22-3.37 (m, 2H), 3.34 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.87-2.01 (m, 3H), 1.69-1.86 (m, 2H), 1.53-1.60 (m, 2H), 1.28 (quint,  $^3J = 12.0$  Hz, 2H); **GC-MS(EI)**:  $t_R = 7.61$  min;  $m/z$  (rel. Int. [%]): 322

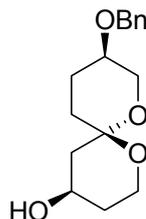
(1)  $[M^+]$ , 304 (2)  $[M^+-H_2O]$ , 216 (41), 201 (19), 183 (61), 157 (50), 129 (34), 107 (30), 91 (100)  $[Bn^+]$ .

**(4S,6S,9R)-9-Benzyloxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



**Ausbeute:** 14.1 mg (0.051 mmol, 36%); **R<sub>f</sub>** = 0.45 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 94%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.25-7.40 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.60 (d, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, h, CH<sub>2</sub>Ph), 4.52 (d, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, h, CH<sub>2</sub>Ph), 4.06 (sept, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 1H), 3.72 (ddd, <sup>3</sup>J = 11.5 Hz, <sup>3</sup>J = 5.2 Hz, <sup>3</sup>J = 1.4 Hz, 1H), 3.67 (ddd, <sup>3</sup>J = 9.9 Hz, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, 1H), 3.62 (td, <sup>3</sup>J = 12.1 Hz, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, 1H), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.41 (dd, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, 1H), 1.78-1.98 (m, 5H), 1.45-1.59 (m, 4H), 1.34 (dd, <sup>3</sup>J = 12.0 Hz, <sup>3</sup>J = 12.0 Hz, 1H); **GC-MS(EI):** t<sub>R</sub> = 7.23 min; m/z (rel. Int. [%]): 278 (2)  $[M^+]$ , 248 (7), 207 (3), 172 (7), 157 (12), 139 (33), 114 (100), 91 (100)  $[Bn^+]$ .

**(4R,6S,9R)-9-Benzyloxy-1,7-dioxaspiro[5.5]undecan-4-ol**



**Ausbeute:** 12.3 mg (0.044 mmol, 32%); **R<sub>f</sub>** = 0.54 (Cyclohexan / EtOAc = 1 / 1); **Reinheit:** 96%; **<sup>1</sup>H-NMR** (500.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) = 7.26-7.40 (m, 5H, 5 × C<sub>ar</sub>H), 4.58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.14 (sept, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 1H), 3.70-3.75 (m, 2H), 3.61-3.68 (m, 2H), 3.40-3.43 (m, 1H), 2.14 (ddd, <sup>3</sup>J = 12.5 Hz, <sup>3</sup>J = 4.7, <sup>3</sup>J = 2.0. 1H), 1.88-1.98 (m, 4H), 1.47-1.57 (m, 3H), 1.31 (dd, <sup>3</sup>J = 12.2 Hz, <sup>3</sup>J = 11.5 Hz, 1H); **GC-MS(EI):** t<sub>R</sub> = 7.16 min; m/z (rel. Int. [%]): 278 (3)  $[M^+]$ , 248 (5), 172 (9), 157 (8), 139 (25), 127 (11), 114 (100), 91 (98)  $[Bn^+]$ .

## 5.6 Versuche zu Kapitel 1.1

### 5.6.1 Synthese in Lösung

#### 3-(4-Methoxybenzyloxy)-propanal (238)<sup>[103]</sup>

1,3-Propandiol (237) (2.00 g, 25.0 mmol, 1.00 Äquiv.) wird zu einer Suspension von 1.50 g Natriumhydrid (37.5 mmol, 1.50 Äquiv.) in 15 ml trockenem THF bei 0 °C zugetropft. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wird unter Eiskühlung eine Lösung von 3.92 g *p*-Methoxybenzaldehyd (25.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in 5 ml trockenem THF zugetropft. Die Suspension rührt für weitere 19 h bei Raumtemperatur. Überschüssiges Natriumhydrid wird durch Zugabe von wässriger, ges. Ammoniumchloridlösung (20 ml) und Wasser (20 ml) hydrolysiert. Das zweiphasige Gemisch wird getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / EtOAc = 2 / 1

**Ausbeute:** 3.07 g 3-(4-Methoxybenzyloxy)-propanol (farbloses Öl, 15.8 mmol, 63%)

$R_f = 0.32$  (EtOAc / Cyclohexan = 1 / 1), <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.25 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz), 6.88 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz), 3.64 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz), 2.00 (br, 1H), 1.85 (quint, 2H, <sup>2</sup>J = 12.6, <sup>3</sup>J = 11.4, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.69, 130.64, 129.73, 114.29, 73.35, 69.46, 62.25, 55.71, 32.57.

Bei -78 °C wird zu einer Lösung von 1.34 ml Oxalylchlorid (15.4 mmol, 1.50 Äquiv.) in 15 ml trockenem Dichlormethan eine Lösung von 1.82 ml trockenem DMSO (25.7 mmol, 2.50 Äquiv.) in 25 ml trockenem Dichlormethan zugetropft. Nach 45 min Rühren bei -78 °C wird eine Lösung von 2.00 g 3-(4-Methoxybenzyloxy)-propanol (10.3 mmol, 1.00 Äquiv.) in 10 ml trockenem Dichlormethan zugetropft. Schließlich rührt die Lösung noch für weitere 60 min bei derselben Temperatur bevor 5.72 ml Triethylamin (41.0 mmol, 4.00 Äquiv.) zugegeben werden. Nach 30 min Rühren bei 0 °C wird Wasser (70 ml) hinzugegeben und das zweiphasige Gemisch wird getrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 × 50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt.

**Reinigung:** Filtration über eine kurze Silikasäule: Cyclohexan / EtOAc = 4 / 1

**Ausbeute:** 1.85 g 3-(4-Methoxybenzyloxy)-propanal (**238**) (farbloses Öl, 9.58 g, 93%)

**(4*S*,5*R*)-7-(4-Methoxybenzyloxy)-5-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-4-methylheptan-3-on  
(**240**)<sup>[102-105]</sup>**

Zu einer Lösung von frisch hergestelltem (-)-Ipc<sub>2</sub>BOTf **239** <sup>[102, 149]</sup> (3.21 g, 8.55 mmol) in 6 ml trockenem Dichlormethan werden bei -78 °C 2.85 ml trockenes Diisopropylamin (15.69 mmol, 2.20 Äquiv.) hinzugefügt. Trockenes 3-Pentanon (0.50 ml, 7.13 mmol, 1.00 Äquiv.) in 5 ml trockenem Dichlormethan wird bei -78 °C nach 30 min Rühren zugetropft. Nach weiteren 4 h Rühren werden 1.35 g 3-(4-Methoxybenzyloxy)-propanal (**238**) (7.13 mmol, 1.00 Äquiv.) in 8 ml trockenem Dichlormethan zugetropft. Die Lösung wird bei -27 °C über Nacht im Gefrierschrank gelagert und anschließend auf Raumtemperatur gebracht. Es werden 10 ml Phosphatpuffer (pH 7) hinzugegeben und das zweiphasige Gemisch wird getrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 × 20 ml) extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt. Das Rohprodukt wird in Methanol / Phosphatpuffer / H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 10 / 2 / 3 (15 ml) aufgenommen und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das zweiphasige Gemisch wird getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung gewaschen (10 ml), getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / EtOAc = 9 / 1

**Ausbeute:** 1.30 g (4*S*,5*R*)-7-(4-Methoxybenzyloxy)-5-hydroxy-4-methylheptan-3-on<sup>[47]</sup>  
(farblose Flüssigkeit, 4.92 mmol, 69%)

*de* ≥ 98% (bestimmt mittels HPLC)

Das Aldoladdukt (1.30 g, 4.92 mmol, 1.00 Äquiv.) wird in 10 ml trockenem DMF zusammen mit 698 mg Imidazol (10.3 mmol, 2.10 Äquiv.) und 957 mg TBSCl (6.35 mmol, 1.30 Äquiv.) gelöst. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wird Wasser hinzugefügt (20 ml) und mit Ethylacetat extrahiert (3 × 15 ml). Die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / EtOAc = 8 / 2

**Ausbeute:** 1.75 g (4*S*,5*R*)-7-(4-Methoxybenzyloxy)-5-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-4-methylheptan-3-on (**240**) (farbloses Öl, 4.43 mmol, 90%)

**Chirale GC** (Lipodex-E (25 m, 0.025 mm): 85 °C-Isotherme,  $t_R = 8.94$  min und  $t_R = 8.11$  min: 91% *ee*; **<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) mit 3.5 Äquiv. Eu(tfc)<sub>3</sub>: 91% *ee*. **R<sub>f</sub>** = 0.30 (EtOAc / Cyclohexan = 3 / 10);  $[\alpha]_D^{20} = +8.5^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1); **IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) = 2293, 1714, 1255 cm<sup>-1</sup>; **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.23 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz), 6.86 (d, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.7 Hz), 4.32-4.36 (m, 2H), 4.04 (dt, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.7, <sup>3</sup>*J* = 4.7 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.69 (qd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.5, <sup>3</sup>*J* = 4.9 Hz), 2.59-2.36 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.04 (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.04 Hz), 0.99 (t, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  213.22, 158.71, 130.159, 128.91, 113.43, 72.35, 70.89, 66.02, 55.07, 51.10, 35.84, 34.37, 25.76, 17.97, 12.44, 7.46, -4.45, -4.61; **HR-MS(ESI)** (70 eV): ber. für C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>Si 394.2539, gem. 394.2545.

**(3*R*,4*S*,6*R*,7*R*)-1,9-Bis(4-methoxybenzyloxy)-3-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-4,6-dimethylnonan-5-on (**247**)**

Bei 0 °C werden zu einer Lösung von 3.2 ml Dicyclohexylborchlorid (1 M in Hexan, 3.2 mmol, 1.28 Äquiv.) in 5 ml trockenem Diethylether 522 µl Triethylamin (3.75 mmol, 1.50 Äquiv.) hinzugegeben. Die Lösung rührt für 60 min bevor bei 0 °C das TBS-geschützte Aldoladdukt **240** (1.00 g, 2.50 mmol, 1.00 Äquiv.) in 5 ml trockenem Diethylether hinzugegeben wird. Nach 4 h Rühren bei 0 °C wird die Lösung auf -78 °C abgekühlt und über eine Kanüle wird der Aldehyd **238** (679 mg, 3.50 mmol, 1.40 Äquiv.) in 5 ml trockenem Diethylether zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei -27 °C im Gefrierschrank gelagert. Danach wird auf Raumtemperatur erwärmt und 10 ml Phosphatpuffer (pH 7) hinzugegeben. Das zweiphasige Gemisch wird getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt. Das Rohprodukt wird bei 0 °C in Methanol / Phosphatpuffer / H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 8 / 1.7 / 2.5 (12.2 ml) aufgenommen und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das zweiphasige Gemisch wird getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt.

**Reinigung:** Das Produkt wurde in hoher Reinheit erhalten und ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt umgesetzt.

**Ausbeute:** 1.31 g (3*R*,4*S*,6*R*,7*R*)-1,9-Bis(4-methoxybenzyloxy)-3-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-4,6-dimethylnonan-5-on (**247**) (farblose Flüssigkeit, 2.23 mmol, 89%)

*de* ≥ 97% (bestimmt mittels HPLC und über <sup>1</sup>H-NMR des Rohprodukts)

Bei Raumtemperatur werden zu einer Lösung des Aldoladdukts **247** (1.31 g, 2.23 mmol, 1.00 Äquiv.) in 10 ml trockenem DMF 399 mg Imidazol (5.87 mmol, 2.63 Äquiv.) und 482 mg TBSCl (3.05 mmol, 1.37 Äquiv.) gegeben. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wird Wasser (20 ml) hinzugefügt und mit Ethylacetat (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung (20 ml) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt.

**Reinigung:** Säulenchromatographie: Cyclohexan / EtOAc = 9 / 1

**Ausbeute:** 1.50 g (3*R*,4*S*,6*R*,7*R*)-1,9-Bis(4-methoxybenzyloxy)-3,7-bis(*t*-butyldimethylsilyloxy)-4,6-dimethylnonan-5-on (farblose Flüssigkeit, 2.05 mmol, 92%)

$R_f = 0.25$  (EtOAc / Cyclohexan = 3 / 10);  $[\alpha]_D^{20} = +15^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c = 1); **IR**  $\nu_{\max}$  (KBr) = 2295, 1716, 1603, 1255 cm<sup>-1</sup>; **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.24-7.22 (m, 4H), 6.85 (br, 4H, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz), 4.40-4.38 (m, 4H), 4.15 (ddd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 14.5, <sup>3</sup>*J* = 9.7, <sup>3</sup>*J* = 2.1 Hz), 4.08 (dt, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.2, <sup>3</sup>*J* = 4.6 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.52-3.42 (m, 4H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 4H), 1.08 (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz), 1.04 (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz), 0.87 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.057 (s, 3H), 0.04 (s, 6H), 0.01 (s, 3H); **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  213.93, 159.30, 159.30, 159.22, 130.75, 129.51, 129.44, 129.40, 114.02, 113.99, 72.94, 72.89, 72.88, 71.49, 66.60, 55.68, 55.66, 51.70, 36.46, 34.95, 27.41, 26.30, 26.15, 18.50, 18.49, 13.04, 8.05, -3.01, -3.87, -4.02, -4.30, **HR-MS(EI)** (70 eV): ber. für C<sub>39</sub>H<sub>67</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>) 703.4347, gem. 703.4340.

### Spiroketal **248**

Bei 0 °C werden zu einer Lösung des Aldoladdukts (250 mg, 0.35 mmol, 1.00 Äquiv.) in 1 ml Phosphatpuffer (pH 7) über einen Zeitraum von 10 min portionsweise 223 mg DDQ (0.98 mmol, 2.80 Äquiv.) gegeben. Die Lösung rührt für 3 h bei Raumtemperatur und die Reaktion wird anschließend durch die Zugabe von 10 ml wässriger, ges. Bicarbonatlösung

gestoppt. Das zweiphasige Gemisch wird getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan ( $3 \times 10$  ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt.

**Reinigung:** Filtration über eine kurze Silikagelsäule: Cyclohexan

**Ausbeute:** 273 mg Spiroketal **248** (farbloses Öl, 0.31 mmol, 88%)

$dr \geq 98\%$ ;  $R_f = 0.34$  (Cyclohexan);  $[\alpha]_D^{20} = +104.4^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0.80$ ); **IR**  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) = 3015, 2859, 1255  $\text{cm}^{-1}$ ;  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.27 (dt, 1H,  $^3J = 11.5$ ,  $^3J = 4.9$  Hz), 3.70-3.59 (m, 4H), 3.53-3.50 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.82-1.45 (m, 4H), 1.39-1.34 (m, 1H), 1.15 (d, 3H,  $^3J = 6.6$  Hz), 1.03 (d, 3H,  $^3J = 6.8$  Hz), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.51 (s, 3H), 0.04 (s, 9H);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  102.65, 72.65, 66.94, 59.33, 58.01, 44.37, 43.42, 33.53, 29.56, 26.14, 26.13, 18.37, 18.29, 14.03, 9.59, -3.88, -4.20, -4.36, -4.40; **GC-MS(EI)**: 444 ( $\text{M}^+$ , 8), 387 ( $\text{M}^+ - 57$ , 15), **HR-MS(EI)** (70 eV): ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{Si}_2$  444.3091, gem. 444.3099.

### Spiroketal **245**

Zu einer Lösung des Spiroketals **248** (100 mg, 0.22 mmol, 1.00 Äquiv.) in 10 ml THF werden unter Eiskühlung 660  $\mu\text{l}$  Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF, 0.66 mmol, 3.00 Äquiv.) gegeben. Nach zwei Tagen Rühren bei Raumtemperatur werden 10 ml wässriger, ges. Ammoniumchloridlösung zugegeben. Das zweiphasige Gemisch wird getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat ( $3 \times 10$  ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt.

**Reinigung:** Cyclohexan / EtOAc = 20 / 1

**Ausbeute:** 38.5 mg Spiroketal **245** (farbloser Feststoff, 0.18 mmol, 81%)

$R_f = 0.29$  (EtOAc / Cyclohexan = 3 / 10); **Schmp.:** 177.5  $^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +108.5^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0.55$ ); **IR**  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) = 3540, 2938, 2859  $\text{cm}^{-1}$ ;  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.30 (dt, 1H,  $^3J = 11.7$ ,  $^3J = 4.9$  Hz), 3.68-3.45 (m, 5H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.75-1.52 (m, 6H und  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch  $2 \times \text{OH}$ ), 1.19 (d, 3H,  $^3J = 6.5$  Hz), 1.05 (d, 3H,  $^3J = 6.8$  Hz);  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  102.32, 71.93, 66.62, 59.28, 57.98, 45.95, 44.77, 33.92,

28.69, 13.97, 9.33; **GC-MS(EI)**: 216 ( $M^+$ , 5), 198 ( $M^+ - 18$ , 30), **HR-MS(EI)** (70 eV): ber. für  $C_{11}H_{20}O_4$  216.1362, gem. 216.1371.

### 5.6.2 Synthese an der Festphase

#### An Wang-Harz gebundenes Aldoladdukt 249

Zu einer Lösung von 9.60 ml Dicyclohexylborchlorid (1 M in Hexan, 9.60 mmol, 7.68 Äquiv.) in 10 ml trockenem Diethylether werden bei 0 °C 1.56 ml trockenes Triethylamin (11.3 mmol, 9.04 Äquiv.) zugetropft. Die Lösung rührt für weitere 60 min bei derselben Temperatur. Danach wird über eine Kanüle eine Lösung des Aldoladdukts **240** (3.00 g, 7.50 mmol, 6.00 Äquiv.) in 5 ml trockenem Diethylether hinzugegeben. Die Lösung wird für 4 h bei 0 °C gerührt und anschließend auf -78 °C gekühlt. Über eine Transferkanüle wird die Borenolat-Lösung zum am Wang-Harz gebundenen Aldehyd **146** (1.66 g, 1.25 mmol, 1.00 Äquiv.) gegeben, der bei Raumtemperatur in 10 ml trockenem Dichlormethan gequollen und anschließend auf -78 °C abgekühlt wurde. Die Lösung wird für weitere 90 min bei -78 °C gerührt und dann bei -27 °C über Nacht im Gefrierschrank gelagert. Schließlich wird über eine Glasfritte filtriert und das Harz wird mit Dichlormethan (3×), Phosphatpuffer (pH 7) (3×), DMF (3×) und Methanol (3×) gewaschen. Anschließend trocknet das Harz im Luftstrom über eine 1 h und danach im Hochvakuum über Nacht. Zum vollständigen Umsatz des Polymergebundenen Aldehyds wird der gesamte Zyklus der Aldoladdition ein zweites Mal durchgeführt. Nach dem zweiten Zyklus wird das Harz in Methanol / DMF / Phosphatpuffer = 4 / 4 / 1 (27 ml) suspendiert und unter Eiskühlung mit 4.5 ml 30%igem  $H_2O_2$  versetzt. Anschließend wird die Suspension für 8 h bei Raumtemperatur auf dem Orbitalschüttler durchmischt. Das Harz wird über eine Glasfritte abfiltriert und mit Wasser (3×), Phosphatpuffer (3×), THF / Wasser = 1 / 1 (3×), THF (3×), Dichlormethan (3×) und Methanol (3×) gewaschen. Das Harz trocknete im Luftstrom über eine 1 h und anschließend im Hochvakuum über Nacht.

**FT-IR:**  $\tilde{\nu} = 3506, 3059, 2930, 1720, 1604, 1450 \text{ cm}^{-1}$ .

#### Spiroketal 248

Das festphasen-gebundene Aldoladdukt **249** (1.00 g) wird in trockenem Dichlormethan / DMF = 1 / 1 bei Raumtemperatur suspendiert. Nach der Zugabe von 1.13 g TBSCl (7.5 mmol), 5.00 mg DMAP (0.075 mmol) und 510 mg Imidazol (7.5 mmol) wird es für 24 h bei Raumtemperatur auf dem Orbitalschüttler durchmischt. Anschließend wird das

Harz über eine Glasfritte abfiltriert und der gesamte Zyklus zur Silylierung des sekundären Alkohols wird wiederholt, um eine vollständige Schützung des Alkohols zu erreichen. Nach dem zweiten Zyklus wird das Harz mit Dichlormethan (3×), DMF (3×), THF / Wasser = 1 / 1 (3×), THF (3×), Dichlormethan (3×) und Methanol (3×) gewaschen. Das Harz trocknete im Luftstrom über eine 1 h und anschließend im Hochvakuum über Nacht.

**FT-IR:** Die O-H-Bande bei  $\tilde{\nu} = 3504 \text{ cm}^{-1}$  ist verschwunden.

Das komplett geschützte, Polymer-gebundene Aldoladdukt (200 mg) wird in 10 ml Dichlormethan sowie 0.5 ml Phosphatpuffer (pH 7) suspendiert und bei 0 °C mit 425 mg DDQ (7.5 mmol) versetzt. Nach 60 min Rühren bei 0 °C wird bei Raumtemperatur für weitere 6 h gerührt. Das Harz wird über eine Glasfritte abfiltriert und mit Dichlormethan (3×) und wässriger, ges. Bicarbonatlösung (3×) gewaschen. Das zweiphasige Filtrat wird getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 × 5 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung (5 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt.

**Reinigung:** Filtration über eine kurze Silikagelsäule: Cyclohexan

Aubeute: 106 mg farbloses Öl (0.24 mmol, 42% über 7 Stufen an der Festphase)

## 5.7 Versuche zu Kapitel 3.4

### 5.7.1 Enzymatische Assays

Die enzymatischen Assays wurden mittels der Hydrolyse von *p*-Nitrophenylphosphat (*p*-NPP) in Standardpuffern für die Phosphatasen PP1, VHR, PTP1B und Cdc25a durchgeführt.

#### Cdc25a-Inhibition

Die folgenden Lösungen werden in jede Vertiefung einer 96er Mikrotiterplatte pipettiert: (1) 37  $\mu$ l Puffer A (50 mM Tris, 50 mM NaCl, pH 8.0, filtriert und entgast); (2) 2  $\mu$ l 0.1 M Lösung von DTE in Puffer B (50 mM Tris, 5 mM NaCl, 1 mM EDTA, pH 8.0, filtriert und entgast); (3) 10  $\mu$ l Cdc25a (~10 U/ml, in Puffer A). Die erste Reihe wird mit 1  $\mu$ l Inhibitorlösung (10 mM in DMSO) versehen. Davon ausgehend wird über die nächsten sechs Reihen jedes Mal die Inhibitorkonzentration um den Faktor 0.5 verdünnt, wobei alle anderen Konzentrationen konstant gehalten werden. Die achte Reihe enthält keinen Inhibitor und wird als Positiv-Kontrolle genutzt. Nach einer Inkubation von 20 min bei 37 °C wird die Reaktion durch Zugabe von 50  $\mu$ l *p*-NPP-Lösung (0.1 M in Puffer B) in jede Vertiefung gestartet (Endkonzentrationen des Inhibitors liegen zwischen 100  $\mu$ M to 10  $\mu$ M). Über einen Zeitraum von 80 min wird die UV-Absorption bei einer Temperatur von 37 °C und  $\lambda = 405$  nm in einem Microplate Reader gemessen.

Alle IC<sub>50</sub>-Werte beruhen auf drei voneinander unabhängigen Messungen.

#### PP1-Inhibition

Die folgenden Lösungen werden in jede Vertiefung einer 96er Mikrotiterplatte pipettiert: (1) 37  $\mu$ l Puffer (40 mM Tris, 30 mM MgCl<sub>2</sub>\*6H<sub>2</sub>O, 20 mM KCl, pH 8.1, filtriert und entgast); (2) 2  $\mu$ l 0.1 M Lösung von DTE in Puffer; (3) 10  $\mu$ l PP1. Die erste Reihe wird mit 1  $\mu$ l Inhibitorlösung (10 mM in DMSO) versehen. Anschließend wird wie beim Cdc25a-Assay verfahren.

#### VHR-Inhibition

Die folgenden Lösungen werden in jede Vertiefung einer 96er Mikrotiterplatte pipettiert: (1) 46  $\mu$ l Puffer (25 mM Mops, 5 mM EDTA, pH 6.5, filtriert und entgast); (2) 2  $\mu$ l 0.1 M Lösung von DTE in Puffer; (3) 1  $\mu$ l VHR. Die erste Reihe wird mit 1  $\mu$ l Inhibitorlösung (10 mM in DMSO) versehen. Anschließend wird wie beim Cdc25a-Assay verfahren.

### **PTP1B-Inhibition**

Die folgenden Lösungen werden in jede Vertiefung einer 96er Mikrotiterplatte pipettiert: (1) 6 µl Puffer (25 mM HEPES-Na-Salz, 50 mM NaCl, 2.5 mM EDTA, pH 7.2, filtriert und entgast); (2) 2 µl 0.1 M Lösung von DTE in Puffer; (3) 1 µl PTP1B. Die erste Reihe wird mit 1 µl Inhibitorlösung (10 mM in DMSO) versehen. Anschließend wird wie beim Cdc25a-Assay verfahren.

### **5.7.2 *In-vivo*-Tubulin-Assay**

Die Spiroketale werden in Endkonzentrationen von 1 µM, 2 µM oder 5 µM zum Medium der MDA-MB-231-Zellen gegeben. Nach 18 h Inkubation bei 37 °C werden die Zellen fixiert sowie die Zellkerne mit dem DNA-Farbstoff DAPI angefärbt. Die Anfärbung des Cytoskelett-Proteins Actin wird durch Tetramethylrhodamin B-Isocyanat (TRITC) konjugiert mit Phalloidin (Sigma) erreicht. Das Tubulingerüst wird durch den polyclonalen anti-Tubulin-Antikörper (Hase) in Kombination mit dem anti-Hasen-IgG-gekuppelten Fluoreszenzfarbstoff CY3 sichtbar gemacht (beide Antikörper von Santa Cruz). Die Anfärbeprozedur und die mikroskopische Analyse der Zellbilder erfolgt nach Standardprotokollen.

### **5.7.3 *In-vitro*-Tubulin-Assay**

Tubulin aus Schweinehirn wird nach einem bekannten Protokoll gereinigt<sup>[118]</sup> und mit einem Fluorchrom (6-(Tetramethylrhodamin-5-(und-6)-carboxamido, TAMRA-X-SE, Molecular Probes) markiert.<sup>[119]</sup> GMPCPP(Guanosin-5'-[ $\alpha,\beta$ -methylene]triphosphat)-Tubulin-Seeds werden benutzt, um Mikrotubulin zu polymerisieren.

Als erstes werden bei 0 °C 20 µM Tubulin und 1 mM GMPCPP (Jena Bioscience) in 100 µl BRB80 Puffer (80 mM K-Pipes, pH 6.8; 1 mM EGTA, 1 mM MgCl<sub>2</sub>) für 10 min inkubiert. Nach Zentrifugieren in einem TLA 100 Rotor (55.000 rpm, 4 °C, 10 min) wird die überstehende Lösung abgenommen, in flüssigem Stickstoff gefroren und bei -80 °C gelagert. Der Niederschlag wird in 15 µl BRB resuspendiert und bei Raumtemperatur gelagert. Zur Polymerisation des Mikrotubulins werden 0.5 µl der GMPCPP-Seeds mit 10 µl BRB80-Puffer (enthält 5 µM Tubulin, 2 µM TAMRA-X-SE(Molecular Probes)-markiertes Tubulin und 1 mM GTP) und dem Spiroketal (10 µM in DMSO) verdünnt. Als Lösungsmittelkontrolle wird DMSO verwendet. Nach 20 min Inkubation bei 37 °C wird das Tubulin durch

Verdünnen mit BRB80-Puffer (enthält 50% Glycerol und 0.5% Glutaraldehyd) fixiert. Die mikroskopische Analyse der Zellbilder erfolgt nach einem Standardprotokoll.

## 5.8 Versuche zu Kapitel 3.5

### Am Merrifield-Harz gebundener Aldehyd 326

Das OH-funktionalisierte Merrifield-Harz **324** (5.00 g,  $0.98 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ , 4.90 mmol, 1.00 Äquiv.) wird in 45 ml Dichlormethan suspendiert. Bei Raumtemperatur erfolgt nacheinander die Zugabe von 1.81 g Undec-10-ensäure (**325**) (9.8 mmol, 2.00 Äquiv.), 2.02 g DCC (9.80 mmol, 2.00 Äquiv.) und 120 mg DMAP (0.98 mmol, 0.20 Äquiv.). Das Gemisch rührt über Nacht. Anschließend wird das Harz über eine Glasfritte abfiltriert, mit Dichlormethan (3×), DMF (3×), Dichlormethan (3×) und Methanol (3×) gewaschen, 1 h im Luftstrom und über Nacht im Hochvakuum getrocknet.

**FT-IR:** C=C:  $\tilde{\nu} = 1639 \text{ cm}^{-1}$ , C=O:  $1731 \text{ cm}^{-1}$

Gemäß **AAV6** werden 5.00 g Polymer-gebundenes Olefin einer Ozonolyse unterzogen und mit 6.43 g Triphenylphosphin (24.5 mmol, 5.00 Äquiv.) aufgearbeitet.

**FT-IR:** C=O:  $1731 \text{ cm}^{-1}$  und  $1721 \text{ cm}^{-1}$

**Beladung** (DNPH-Methode):  $0.60 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ , 61% über 2 Stufen

### 10-Hydroxy-tridec-12-ensäuremethylester (327)

Das Aldehydharz **326** (800 mg,  $0.60 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$ , 0.48 mmol, 1.00 Äquiv.) wird in 8 ml trockenem THF suspendiert und auf  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt. Über eine Transferkanüle werden 1.5 ml einer 1 M Lösung des Allylierungsreagenzes **318** oder **319** (1.50 mmol, 3.13 Äquiv.) hinzugegeben. Die Mischung rührt über Nacht, während die Temperatur langsam auf  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  steigt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 1 ml Methanol gestoppt, das Harz wird über eine Glasfritte abfiltriert und mit Phosphatpuffer (pH 7) (2×), Wasser (2×), THF (3×), Diethylether (3×), Dichlormethan (3×) und Methanol (3×) gewaschen. Es wird anschließend 1 h lang im Luftstrom getrocknet und zu einer eiskalten Mischung aus DMF / Methanol / Phosphatpuffer (pH 7) / 30%ig  $\text{H}_2\text{O}_2 = 5 / 5 / 2 / 2$  (14 ml) gegeben. Das Harz wird nach 2 h Durchmischen auf dem Orbitalschüttler abfiltriert und mit Wasser (3×), THF (3×), Diethylether (3×), Dichlormethan (3×) und Methanol (3×) gewaschen. Danach wird es 1 h im Luftstrom und schließlich über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Zur Spaltung werden 8 ml trockenes THF und eine Lösung von 54.0 mg Natriummethanolat in 4 ml trockenem Methanol zum Harz gegeben. Die Mischung wird über Nacht auf dem Orbitalschüttler durchgemischt. Anschließend

wird das Harz über eine Glasfritte abfiltriert und mit Methanol (3×) und Wasser (3×) gewaschen. Das Filtrat wird mit Diethylether extrahiert (3 × 10 ml) und die vereinigten, organischen Phasen werden mit wässriger, ges. Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und unter reduziertem Druck zur Trockne eingeengt.

**Reinigung:** Filtration über eine kurze Silikagelsäule: Cyclohexan / EtOAc = 6 / 1

**Ausbeute:** 86 mg (farbloses Öl, 0.38 mmol, 78% über 3 Stufen)

$[\alpha]_D^{20} = +4.3^\circ$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.29 (10H, m), 1.42 (1H, breit), 1.59 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.29 (3H, m), 3.63 (1H, m), 3.66 (3H, s), 5.11 (1H, ddd, J = 4.5, 2, 1 Hz), 5.14 (1H, ddd, J = 7.3, 2, 1 Hz), 5.82 (1H, m); **<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 25.0, 25.7, 29.2, 29.3, 29.5, 29.6, 34.2, 36.9, 51.6, 70.7, 118.2, 135.0, 174.5. **HR-MS(EI):** 201 (M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, 11), 169 (100), 81 (50), 67(32), 55 (38). **HR-MS(FAB):** ber. für C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> 242.1882; gem. 243.1946 (MH<sup>+</sup>).

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215-234.
- [2] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022-1037.
- [3] J. Y. Ortholand, A. Ganesan, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 271-280.
- [4] W. J. Egan, W. P. Walters, M. A. Murko, *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* **2002**, *5*, 540-549.
- [5] C. A. Lipinski, A. Hopkins, *Nature* **2004**, *432*, 855-861; B. R. Stockwell, *Nature* **2004**, *432*, 846-854.
- [6] B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. Dipardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Veber, P. S. Anderson, R. S. L. Chang, V. J. Lotti, D. J. Cerino, T. B. Chen, P. J. Kling, K. A. Kunkel, J. P. Springer, J. Hirshfield, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235-2246.
- [7] R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2879-2890.
- [8] K. Bondesgaard, M. Ankersen, H. Thogersen, B. S. Hansen, B. S. Wulff, R. P. Bywater, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 888-889.
- [9] J. Vetter, A. Wittinghofer, *Q. Rev. Biophys.* **1999**, *32*, 1-56.
- [10] T. Henkel, R. M. Brunne, H. Muller, F. Reichel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 643-647.
- [11] M. L. Lee, G. Schneider, *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 284-289.
- [12] M. Feher, J. M. Schmidt, *J. Chem. Inf. Comp. Sci.* **2003**, *43*, 810-818.
- [13] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, *46*, 3-26.
- [14] J. Clardy, C. T. Walsh, *Nature* **2004**, *432*, 829-837.
- [15] S. J. Mickel, D. Niederer, R. Daeffler, A. Osmani, E. Kuesters, E. Schmid, K. Schaer, R. Gamboni, W. C. Chen, E. Loeser, F. R. Kinder, K. Konigsberger, K. Prasad, T. M. Ramsey, J. Repic, R. M. Wang, G. Florence, I. Lyothier, I. Paterson, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 122-130; S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, R. Daeffler, A. Osmani, K. Schreiner, M. Seeger-Weibel, B. Berod, K. Schaer, R. Gamboni, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 92-100; S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, D. Grimler, G. Koch, R. Daeffler, A. Osmani, A. Hirni, K. Schaer, R. Gamboni, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 101-106; S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, D. Niederer, F. Schuerch, G. Koch, E. Kuesters, R. Daeffler, A. Osmani, M. Seeger-Weibel, E. Schmid, A. Hirni, K. Schaer, R. Gamboni, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 107-112; S. J. Mickel, G. H. Sedelmeier, D. Niederer, F. Schuerch, M. Seeger, K. Schreiner, R. Daeffler, A. Osmani, D. Bixel, O. Loiseleur, J. Cercus, H. Stettler, K. Schaer, R. Gamboni, A. Bach, G. P. Chen, W. C. Chen, P. Geng, G. T. Lee, E. Loeser, J. McKenna, F. R. Kinder, K. Konigsberger, K. Prasad, T. M. Ramsey, N. Reel, O. Repic, L. Rogers, W. C. Shieh, R. M. Wang, L. Waykole, S. Xue, G. Florence, I. Paterson, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 113-121.
- [16] T. C. Chou, H. J. Dong, A. Rivkin, F. Yoshimura, A. E. Gabarda, Y. S. Cho, W. P. Tong, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4761-4767; F. Yoshimura, A. Rivkin, A. E. Gabarda, T. C. Chou, H. J. Dong, G. Sukenick, F. F. Morel, R. E. Taylor, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2518-2521; A. Rivkin, F. Yoshimura, A. E. Gabarda, T. C. Chou, H. J. Dong, W. P. Tong, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2899-2901; K. C. Nicolaou, P. K. Sasmal, G. Rassias, M.

- V. Reddy, K. H. Altmann, M. Wartmann, A. O'Brate, P. Giannakakou, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3515-3520.
- [17] T. Krämer, V. V. Antonenko, R. Mortezaie, N. V. Kulikov, in *Handbook of Combinatorial Chemistry, Vol. 1* (Eds.: K. C. Nicolaou, R. Hanko, W. Hartwig), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, pp. 170-187.
- [18] D. L. Boger, J. Desharnais, K. Capps, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4138-4176.
- [19] S. V. Ley, I. R. Baxendale, R. N. Bream, P. S. Jackson, A. G. Leach, D. A. Longbottom, M. Nesi, J. S. Scott, R. I. Storer, S. J. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin 1* **2000**, 3815-4195; S. V. Ley, in *Polymeric Materials in Organic Synthesis and Catalysis* (Ed.: M. R. Buchmeiser), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [20] R. I. Storer, T. Takemoto, P. S. Jackson, S. V. Ley, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2521-2525; R. I. Storer, T. Takemoto, P. S. Jackson, D. S. Brown, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2529-2547.
- [21] S. V. Ley, A. Antonello, E. P. Balskus, D. T. Booth, S. B. Christensen, E. Cleator, H. Gold, K. Hogenauer, U. Hunger, R. M. Myers, S. F. Oliver, O. Simic, M. D. Smith, H. Sohoel, A. J. A. Woolford, *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 12073-12078; S. F. Oliver, K. Hogenauer, O. Simic, A. Antonello, M. D. Smith, S. V. Ley, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5996-6000.
- [22] D. G. Hall, S. Manku, F. Wang, *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 125-150; P. M. Abreu, P. S. Branco, *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 675-712; S. Sommer, R. Breinbauer, H. Waldmann, in *Highlights in Organic Synthesis V* (Eds.: H. G. Schmalz, T. Wirth), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, pp. 395-408; A. M. Boldi, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 281-286.
- [23] B. Meseguer, D. Alonso-Diaz, N. Griebenow, T. Herget, H. Waldmann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2902-2906.
- [24] X. Y. Xiao, Z. Parandoosh, M. P. Nova, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6029-6033.
- [25] H. E. Pelish, N. J. Westwood, Y. Feng, T. Kirchhausen, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6740-6741.
- [26] L. A. Thompson, F. L. Moore, Y. C. Moon, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2066-2067.
- [27] C. W. Lindsley, L. K. Chan, B. C. Goess, R. Joseph, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 422-423.
- [28] D. Brohm, N. Philippe, S. Metzger, A. Bhargava, O. Muller, F. Lieb, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13171-13178.
- [29] D. Brohm, S. Metzger, A. Bhargava, O. Muller, F. Lieb, H. Waldmann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *41*, 307-+.
- [30] K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel, *Nature* **1997**, *387*, 268-272; K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel, *Nature* **1997**, *390*, 100-100.
- [31] K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, A. J. Roecker, G. Q. Cao, S. Barluenga, H. J. Mitchell, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9939-9953; K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, S. Barluenga, H. J. Mitchell, A. J. Roecker, G. Q. Cao, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9968-9976; K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, H. J. Mitchell, A. J. Roecker, S. Barluenga, G. Q. Cao, R. L. Affleck, J. E. Lillig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9954-9967.
- [32] Chemischer „Strukturraum“: n-dimensionaler Raum, der durch die Werte von n Deskriptoren definiert ist. Die chemischen oder biologischen Deskriptoren können berechnet oder gemessen sein.
- [33] M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 46-58.

- [34] D. S. Lee, J. K. Sello, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 709-712.
- [35] J. K. Sello, P. R. Andreato, D. S. Lee, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4125-4127.
- [36] S. Rose, A. Stevens, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 331-339.
- [37] B. K. Shoichet, *Nature* **2004**, *432*, 862-865.
- [38] W. Francke, W. Kitching, *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 233-251; M. F. Jacobs, W. Kitching, *Curr. Org. Chem.* **1998**, *2*, 395-436; K. T. Mead, B. N. Brewer, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 227-256.
- [39] F. Perron, K. F. Albizati, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617-1661.
- [40] K. Mori, H. Watanabe, K. Yanagi, M. Minobe, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3663-3672.
- [41] K. Mori, T. Uematsu, K. Yanagi, M. Minobe, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2751-2758.
- [42] L. F. Tietze, C. Schneider, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2476-2481.
- [43] S. B. Singh, D. L. Zink, B. Heimbach, O. Genilloud, A. Teran, K. C. Silverman, R. B. Lingham, P. Felock, D. J. Hazuda, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1123-1126.
- [44] D. E. Williams, M. Lapawa, X. D. Feng, T. Tarling, M. Roberge, R. J. Andersen, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2607-2610; D. E. Williams, M. Roberge, R. Van Soest, R. J. Andersen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5296-5297.
- [45] K. E. Drouet, T. T. Ling, H. V. Tran, E. A. Theodorakis, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 207-210.
- [46] Y. C. Li, K. P. Fung, T. T. Kwok, C. Y. Lee, Y. K. Suen, S. K. Kong, *Chemotherapy* **2004**, *50*, 55-62.
- [47] A. Takai, K. Tsuboi, M. Koyasu, M. Isobe, *Biochem. J.* **2000**, *350*, 81-88.
- [48] P. Wipf, A. Cunningham, R. L. Rice, J. S. Lazo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *5*, 165-177.
- [49] Y. N. Korystov, N. V. Ermakova, L. N. Kublik, M. K. Levitman, V. V. Shaposhnikova, V. A. Mosin, V. A. Drinyaev, E. B. Kruglyak, T. S. Novik, T. S. Sterlina, *European J. of Pharmacology* **2004**, *493*, 57-64.
- [50] R. L. Bai, G. F. Taylor, Z. A. Cichacz, C. L. Herald, J. A. Kepler, G. R. Pettit, E. Hamel, *Biochemistry* **1995**, *34*, 9714-9721; G. R. Pettit, Z. A. Cichacz, F. Gao, C. L. Herald, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, J. N. A. Hooper, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1302-1304.
- [51] D. A. Evans, P. J. Coleman, L. C. Dias, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2738-2741; D. A. Evans, B. W. Trotter, B. Cote, P. J. Coleman, L. C. Dias, A. N. Tyler, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2744-2747; C. H. Heathcock, M. McLaughlin, J. Medina, J. L. Hubbs, G. A. Wallace, R. Scott, M. M. Claffey, C. J. Hayes, G. R. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12844-12849; J. L. Hubbs, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12836-12843; I. Paterson, M. J. Coster, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3285-3289; M. T. Crimmins, J. D. Katz, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 957-960.
- [52] J. S. Guo, K. J. Duffy, K. L. Stevens, P. I. Dalko, R. M. Roth, M. M. Hayward, Y. Kishi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 187-192; M. M. Hayward, R. M. Roth, K. J. Duffy, P. I. Dalko, K. L. Stevens, J. S. Guo, Y. Kishi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 192-196.
- [53] F. M. Uckun, C. Mao, A. O. Vassilev, H. Huang, S. T. Jan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 541-545; H. Huang, C. Mao, S. T. Jan, F. M. Uckun, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1699-1702.
- [54] E. Nogales, M. Whittaker, R. A. Milligan, K. H. Downing, *Cell* **1999**, *96*, 79-88.
- [55] S. Mitsunashi, H. Shima, T. Kawamura, K. Kikuchi, M. Oikawa, A. Ichihara, H. Oikawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2007-2012.
- [56] A. A. Birkbeck, S. V. Ley, J. C. Prodger, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2637-2642.

- [57] P. Deslongchamps, D. D. Rowan, N. Pothier, J. K. Saunders, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 1122-1131; P. Deslongchamps, D. D. Rowan, N. Pothier, T. Sauve, J. K. Saunders, *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 1105-1121.
- [58] P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, **1983**.
- [59] M. J. Gaunt, D. F. Hook, H. R. Tanner, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4815-4818.
- [60] A. G. M. Barrett, D. C. Braddock, P. D. de Koning, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 375-380.
- [61] V. A. Keller, J. R. Martinelli, E. R. Strieter, S. D. Burke, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 467-470; M. Uchiyama, M. Oka, S. Harai, A. Ohta, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1931-1934.
- [62] A. B. Smith, S. M. Pitram, A. M. Boldi, M. J. Gaunt, C. Sfougataki, W. H. Moser, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14435-14445.
- [63] R. Haag, A. G. Leach, S. V. Ley, M. Nettekoven, J. Schnaubelt, *Syn. Comm.* **2001**, *31*, 2965-2977.
- [64] B. A. Kulkarni, G. P. Roth, E. Lobkovsky, J. A. Porco, *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 56-72.
- [65] R. P. Trump, P. A. Bartlett, *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 285-291.
- [66] E. J. Corey, D. Seebach, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1965**, *4*, 1075-&; B. T. Grobel, D. Seebach, *Synthesis* **1977**, 357-402; D. Seebach, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231-237.
- [67] D. A. Evans, C. E. Sacks, R. A. Whitney, N. G. Mandel, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 727-730.
- [68] S. D. Rychnovsky, U. R. Khire, G. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2058-2059; A. B. Smith, S. M. Condon, J. A. McCauley, J. L. Leazer, J. W. Leahy, R. E. Maleczka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 947-961; N. S. Aberle, A. Ganesan, J. N. Lambert, S. Saubern, R. Smith, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1975-1977.
- [69] L. F. Tietze, H. Geissler, J. A. Gewert, U. Jakobi, *Synlett* **1994**, 511-512.
- [70] A. Routledge, C. Abell, S. Balasubramanian, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1227-1230.
- [71] C. M. Huwe, H. Kunzer, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 683-686.
- [72] V. Bertini, F. Lucchesini, M. Pocci, A. De Munno, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4839-4842; V. Bertini, F. Lucchesini, M. Pocci, A. De Munno, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9263-9266.
- [73] R. Riedl, R. Tappe, A. Berkessel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8994-9000.
- [74] T. W. Greene, P. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed., Wiley, New York, **1999**.
- [75] F. Z. Dorwald, *Organic Synthesis on Solid Phase*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [76] B. H. Lipshutz, E. Garcia, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7261-7264.
- [77] R. Haag, A. Hebel, J.-F. Stumbe, in *Handbook of Combinatorial Chemistry, Vol. 1* (Eds.: K. C. Nicolaou, R. Hanco, W. Hartwig), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, pp. 24-54.
- [78] J. L. Hao, C. J. Forsyth, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1-2.
- [79] S. Hanessian, F. Xie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 733-736.
- [80] C. Sylvain, A. Wagner, C. Mioskowski, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1043-1044.
- [81] S. K. Shannon, G. Barany, *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 165-170; S. K. Shannon, G. Barany, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4586-4594.
- [82] Die Ozonolyse von t-Butyldimethylsilyl-geschützten Homoallylkoholen wurde zur Optimierung der Reaktionssequenz in Lösung durchgeführt und verlief für verschiedene Substrate in Ausbeuten zwischen 65% und 75%.
- [83] M. F. Gordeev, G. W. Luehr, H. C. Hui, E. M. Gordon, D. V. Patel, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15879-15890.

- [84] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, G. Palmisano, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272-7276; M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.
- [85] J. E. Nystrom, T. D. McCanna, P. Helquist, R. Amouroux, *Synthesis* **1988**, 56-58.
- [86] J. T. Randolph, K. F. McClure, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5712-5719; T. Ruhland, K. Andersen, H. Pedersen, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9204-9211.
- [87] I. R. Baxendale, S. V. Ley, C. Piutti, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2194-2197.
- [88] J. Nokami, K. Nomiyama, S. Matsuda, N. Imai, K. Kataoka, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1273-1276.
- [89] J. Nokami, M. Ohga, H. Nakamoto, T. Matsubara, I. Hussain, K. Kataoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9168-9169.
- [90] K. Hashimura, S. Tomita, K. Hiroya, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1995**, 2291-2292.
- [91] E. Negishi, L. D. Boardman, H. Sawada, V. Bagheri, A. T. Stoll, J. M. Tour, C. L. Rand, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5383-5396.
- [92] K. Miwa, T. Aoyama, T. Shioiri, *Synlett* **1994**, 107-108.
- [93] S. E. Schaus, D. B. Bridget, J. F. Larrow, T. Makoto, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Farrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307-1315.
- [94] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543-&.
- [95] L. C. Dias, L. G. de Oliveira, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2587-2590.
- [96] D. Parker, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441-1457.
- [97] R. A. Stavenger, S. L. Schreiber, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3417-+.
- [98] S. M. Allin, S. J. Shuttleworth, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8023-8026; K. Burgess, D. Lim, *Chem. Comm.* **1997**, 785-786; P. M. Worster, C. R. McArthur, C. C. Leznoff, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1979**, *18*, 221-222.
- [99] M. Reggelin, V. Brenig, R. Welcker, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4801-4804; M. Reggelin, V. Brenig, C. Zur, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 531-533.
- [100] I. Paterson, M. Donghi, K. Gerlach, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3315-3319; C. Gennari, S. Ceccarelli, U. Piarulli, K. Aboutayab, M. Donghi, I. Paterson, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14999-15016.
- [101] I. Paterson, T. Temal-Laib, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2473-2476.
- [102] I. Paterson, J. M. Goodman, M. A. Lister, R. C. Schumann, C. K. McClure, R. D. Norcross, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4663-4684; I. Paterson, A. N. Hulme, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3288-3300.
- [103] T. Oka, A. Murai, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1-20.
- [104] H. C. Brown, R. K. Dhar, R. K. Bakshi, P. K. Pandiarajan, B. Singaram, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3441-3442.
- [105] D. A. Evans, D. L. Rieger, M. T. Bilodeau, F. Urpi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047-1049; I. Paterson, M. V. Perkins, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 801-804.
- [106] M. Menges, R. Bruckner, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 365-384.
- [107] A. Vulpetti, A. Bernardi, C. Gennari, J. M. Goodman, I. Paterson, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 685-696.
- [108] O. Barun, S. Sommer, H. Waldmann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3195-3199.
- [109] D. A. Evans, M. J. Dart, J. L. Duffy, D. L. Rieger, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9073-9074.
- [110] R. Sinha, G. Fisch, B. Teague, W. V. Tamborlane, B. Banyas, K. Allen, M. Savoye, V. Rieger, S. Taksali, G. Barbeta, R. S. Sherwin, S. Caprio, *New England J. Med.* **2002**, *346*, 802-810.
- [111] A. Theodosiou, A. Ashworth, *Oncogene* **2002**, *21*, 2387-2397; J. L. Todd, K. G. Tanner, J. M. Denu, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 13271-13280.

- [112] J. L. Todd, J. D. Rigas, L. A. Rafty, J. M. Denu, *Oncogene* **2002**, *21*, 2573-2583; A. Alonso, M. Saxena, S. Williams, T. Mustelin, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 4766-4771.
- [113] D. O. Morgan, *Nature* **1995**, *374*, 131-134.
- [114] K. Galaktionov, A. K. Lee, J. Eckstein, G. Draetta, J. Meckler, M. Loda, D. Beach, *Science* **1995**, *269*, 1575-1577.
- [115] D. Gasparotto, R. Maestro, S. Piccinin, T. Vukosavljevic, L. Barzan, S. Sulfaro, M. Boiocchi, *Cancer Res.* **1997**, *57*, 2366-2368.
- [116] A. McCluskey, A. T. R. Sim, J. A. Sakoff, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1151-1175.
- [117] A. B. Smith, R. M. Corbett, G. R. Pettit, J. C. Chapuis, J. M. Schmidt, E. Hamel, M. K. Jung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2039-2042.
- [118] M. Castoldi, A. V. Popov, *Protein. Expr. Purif.* **2003**, *32*, 83-88.
- [119] A. D. Hyman, *Methods Enzymol.* **1991**, *196*, 478-485.
- [120] H. Han, K. D. Janda, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1731-1733; Y. Xia, Z. Y. Yang, A. Brossi, K. H. Lee, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2113-2115.
- [121] N. Zou, B. Jiang, *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 6-7; S. Hanessian, M. Bayrakdarian, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9441-9444.
- [122] C. Chen, X. D. Li, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10174-10175.
- [123] D. A. Annis, O. Helluin, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1907-1909.
- [124] T. Nagashima, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2695-2696.
- [125] A. Hari, B. L. Miller, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 691-693; K. Breitenstein, A. Llebaria, A. Delgado, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1511-1513.
- [126] C. L. Cavallaro, T. Herpin, B. F. McGuinness, Y. C. Shimshock, R. E. Dolle, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2711-2714.
- [127] Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207-2293; H. C. Brown, P. V. Ramachandran, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *500*, 1-19; R. V. Ramachandran, *Aldrichimica Acta* **2002**, *35*, 23-35.
- [128] U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401-404.
- [129] W. R. Roush, A. E. Walts, L. K. Hoong, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186-8190.
- [130] H. C. Brown, R. S. Randad, K. S. Bhat, M. Zaidlewicz, U. S. Racherla, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2389-2392.
- [131] S. D. Rychnovsky, B. N. Rogers, T. I. Richardson, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 9-17.
- [132] D. N. Dhar, U. K. Tiwari, *Indian J. Chem. Sect.* **1991**, *30*, 294-295.
- [133] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- [134] S. Eckhardt, W. Gottwald, B. Stieglitz, *1 x 1 der Laborpraxis*, 1st ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [135] D. D. Perrin, W. L. F. Armstrong, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, **1988**.
- [136] B. E. Love, E. G. Jones, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755-3756; W. G. Kofron, L. M. Baclawski, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1879-1880.
- [137] K. Schwetlick, *Organikum*, 20 ed., Johann Ambrosius Barth, Heidelberg, **1996**.
- [138] N. Muller, W. Hoffmann, *Synthesis* **1975**, 781-781.
- [139] B. H. Lipshutz, R. Tirado, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8307-8311.
- [140] B. H. Lipshutz, J. A. Kozlowski, D. A. Parker, S. L. Nguyen, K. E. McCarthy, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 437-447.
- [141] H. Poleschner, M. Heydenreich, D. Martin, *Synthesis* **1991**, 1231-1235.
- [142] L. Brandsma, *Preparative Polar Organometallic Chemistry*, Ser. 1, 1 ed., Springer, Berlin, **1986**.
- [143] S. Takano, E. Goto, M. Hirama, K. Ogasawara, *Heterocycles* **1981**, *16*, 381-385.
- [144] I. Izquierdo, M. T. Plaza, R. Robles, C. Rodriguez, *Tetrahedron-Asymmetry* **1996**, *7*, 3593-3604.

- [145] P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559-2562.
- [146] H. Regeling, G. J. F. Chittenden, *Carbohydrate Res.* **1991**, *216*, 79-91.
- [147] N. K. Khao, M. V. Mavrov, E. P. Serebryakov, *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1988**, *37*, 592-594.
- [148] K. Mori, M. Ikunaka, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3471-3479.
- [149] P. Cohen, C. F. B. Holmes, Y. Tsukitani, *Trends Biochem. Sci.* **1990**, *15*, 98-102.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

AcOH	Essigsäure
Äquiv.	Äquivalent(e)
ATP	Adenosintriphosphat
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
BuLi	Butyllithium
Cdc	Cell-division-cycle
CSA	Camphersulfonsäure
Cy	Cyclohexyl
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyanobenzoquinon
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIHMA	doppelte, interne Hetero-Michael-Addition
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMPU	Dimethyltetrahydro-2(1 <i>H</i> )-pyrimidon
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNPH	2,4-Dinitrophenylhydrazon
DOS	Diversitäts-orientierte Synthese
<i>dr</i>	Diastereomer Ratio
<i>ds</i>	Diastereoselektivität
<i>ee</i>	Enantiomeric Excess
EI	Electron Impact
<i>er</i>	Enatiomer ratio
ESI	Electron Spray Ionisation
Et	Ethyl
Et	Ethyl

et al.	et altera
EtOAc	Ethylacetat
Fa.	Firma
FAB	Fast Atom Bombardment
Fmoc	9-Fluorenylmethyloxycarbonyl
FT	Fourier-transformiert
GC	Gaschromatograph
ges.	gesättigt
GTP	Guanosintriphosphat
HMBA	Hydroxymethylbenzamid
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HR	High Resolution
HTS	High-Throughput Screen
IBX	1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i> )-on-1-oxid
Icr	Isocaranyl
Ipc	Isopinocampheyl
IR	Infrarot
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MS	Massenspektrometer
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholinoxid
NMR	Nuklear-Magnet-Resonanz
NTP	Nukleosidtriphosphat
Ph	Phenyl
PIFA	Bis[(trifluoracetoxy)iodo]benzol
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
PP	Protein-Phosphatase
Pr	Propyl

PTP	Protein-Tyrosin-Phosphatase
PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
quant.	quantitativ
$R_f$	Retentionsfaktor
Raumtemp.	Raumtemperatur
SG	Schutzgruppe
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	<i>t</i> -Butyldimethylsilyl
TCA	Trichloracetimidat
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylmorpholinoxid
TFA	Trifluoressigsäure
tfc	trifluorohydroxymethylen- <i>d</i> -camphorato
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl
TMS	Trimethylsilyl
$t_R$	Retentionszeit
UV	Ultraviolett
VHR	Vaccinia virus H1-related